

Aus dem Institut für Anaesthesiologie  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz  
(Leiter: Professor Dr. R. Frey)

# **Beeinflussung gehemmter mikrosomaler Aktivitäten der Leber beim Menschen nach einmaliger Halothannarkose durch Silymarin**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Würde des Doktors der Zahnmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz,  
den Medizinischen Fachbereichen vorgelegt

von  
Erich Ladwein  
aus Cochem

Mainz 1979



Digitized by the Internet Archive  
in 2026



Aus dem Institut für Anaesthesiologie  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz  
(Leiter: Professor Dr. R. Frey)

# **Beeinflussung gehemmter mikrosomaler Aktivitäten der Leber beim Menschen nach einmaliger Halothannarkose durch Silymarin**



Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Würde des Doktors der Zahnmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz,  
den Medizinischen Fachbereichen vorgelegt

von  
Erich Ladwein  
aus Cochem

Mainz 1979



Fachbereichsdekan : Prof. Dr. Wolf

1. Gutachter : Prof. Dr. Frey

2. Gutachter : Prof. Dr. Sehhati

Tag der mündlichen Prüfung: 14.2.1979

Meinen Eltern gewidmet

## INHALTSVERZEICHNIS

|                                                                                | Seite |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 1. EINLEITUNG                                                                  | 1     |
| 1.1. Vorbemerkungen zum Halothan                                               | 1     |
| 1.2. Bisherige Beobachtungen über die<br>Wirkungen des Halothans auf die Leber | 2     |
| 1.3. Chemie und Metabolismus des Silymarins                                    | 11    |
| 1.4. Bisherige Anwendung des Silymarins                                        | 12    |
| 2. FRAGESTELLUNG                                                               | 14    |
| 3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN                                                       | 15    |
| 3.1. Einführung in die Methodik                                                | 15    |
| 3.2. Vorversuche zum Antipyrin                                                 | 18    |
| 3.3. Überprüfung der Induktion von Antipyrin                                   | 19    |
| 3.4. Überprüfung der Induktion von Silymarin                                   | 21    |
| 3.5. Untersuchungen am Patienten                                               | 21    |
| 4. ERGEBNISSE                                                                  | 26    |
| 4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse                                            | 26    |
| 4.2. Statistische Auswertung und graphische Darstellung<br>der Ergebnisse      | 27    |
| 5. DISKUSSION                                                                  | 45    |
| 5.1. Schlußfolgerung                                                           | 48    |
| 6. ZUSAMMENFASSUNG                                                             | 49    |
| 7. LITERATURVERZEICHNIS                                                        | 50    |

## 1. EINLEITUNG :

### 1.1. Vorbemerkungen zum Halothan

1956 wurde Halothan als Anaesthetikum in der Medizin eingeführt. Es hatte sich in einer in England Anfang der fünfziger Jahre durchgeführte Studie, deren Ziel es war, aus einer Reihe halogenierter Kohlenwasserstoffverbindungen ein nicht brennbares und nicht explosives Narkotikum mit möglichst günstigen Eigenschaften herauszufinden, bewährt.

Bei dem Inhalationsnarkotikum Halothan handelt es sich um ein mischfunktionelles Halogenalkan, eine bei 50°C siedende Flüssigkeit, die unter OP.-Bedingungen nicht brennbar ist und mit Luft oder Sauerstoff keine explosiven Gemische bildet. Halothan wirkt kaum analgetisch, entfaltet aber eine starke hypnotische Wirkung. Aus diesem Grund wird es heute fast ausschließlich in Kombination mit Stickoxydul, das im Gegensatz zu Halothan stark analgetisch aber schwach hypnotisch ist, und Sauerstoff verwandt. Diese Anwendungsform des Halothans ermöglicht es mit Konzentrationen zu arbeiten (0,5 Vol% - 1,0 Vol%), die deutlich unter dem für Halothan toxischen Bereich liegen.

Aufgrund seines niedrigen Blut-Gas-Verteilungskoeffizienten und seiner hohen Lipidaffinität wird die Einleitungsphase rasch durchlaufen. Ebenso erfolgt das Abfluten relativ rasch, so daß auch nach längeren Halothannarkosen ca. 5-10 Minuten nach Beendigung der Zufuhr das Bewußtsein wiedererlangt wird.

## 1.2. Bisherige Beobachtung über die Wirkung des Halothans auf die Leber

Seitdem das Halothan als Anaesthetikum in der Medizin eingeführt wurde, befaßten sich immer wieder medizinische Arbeiten mit seinen Wirkungen auf den menschlichen Organismus. Eine der dabei am meisten diskutierten Fragen war, ob Halothan nun hepatotoxisch sei oder nicht.

Eingehend auf diese Probleme wurde 1966 in den USA die "National-Halothan-Study" durchgeführt (52). Unter Berücksichtigung von 856.515 Anaesthesien, davon waren 90% Halothannarkosen, versuchte man retrospektiv über die eventuellen Nebenwirkungen des Halothan Aufschluß zu erhalten. Als wesentliches Ergebnis ist zu werten, daß es bei den 10% der Patienten, die sich zwei- oder mehrmals operativen Eingriffen unter Narkose unterziehen mußten, häufiger zur Manifestation von Leberschäden kam, als bei den Untersuchten, die nur einmal anaesthetisiert worden waren. Bei diesen Patienten, die sich mehrfach Anaesthesien unterzogen, ist es nun auffällig, daß das Auftreten von Erkrankungen der Leber sich je nach Anwendung des Anaesthetikums unterschied in Abhängigkeit davon, ob Halothan immer, oder vor, oder nach Verwendung eines anderen Anaesthetikums benutzt wurde. Dabei kam es bei ständiger Anwendung von Halothan bei mehreren Anaesthesien am häufigsten zu Erkrankungen der Leber. Diese zum Teil massiven Leberschäden konnten jedoch bis auf neun von 82 Fällen mit massiver Lebernekrose per exclusionem auf andere Ursachen, wie z.B. Schock, Sepsis, bereits bestehende Erkrankungen der Leber zurückgeführt werden.

Das Krankheitsbild, das als Folgekrankheit einer Halothannarkose in der Literatur immer wieder angeführt wird, ist die sogenannte "Halothanhepatitis".

Im gleichen Sinn wie die "National-Halothan-Study" beschäftigten sich CARNEY und van DYKE (12) mit der postoperativen Hepatitis nach Halothannarkosen und fanden heraus, daß postoperative Hepatitiden nur in ca. 1 von 9000 Fällen auf Halothan zurückzuführen sind, wobei es in 1 von 40.000 Fällen zum Exitus kam.

SCHMID (44) geht bei seinen eigenen Beobachtungen davon aus, daß die beschriebenen Leberschädigungen nach Halothannarkosen, die sogenannten Halothanhepatitiden, in die Gruppe der toxischen Hepatitiden vom Typus des Isopronazidikterus einzuordnen sind. Obwohl der Entstehungsmechanismus ungeklärt ist, dürfte es sich dabei seiner Meinung nach um einen Sensibilisierungsmechanismus oder einen angeborenen intrazellulären Enzymdefekt handeln, der das sporadische Auftreten und die Häufung nach mehrmaligen Halothannarkosen besser verständlich macht.

In ähnlichem Sinn ist die Aussage zu werten, daß das Halothan, wenn es zu einer klinisch manifesten Schädigung führt, auf einen für die Schädigung prädisponierten Körper trifft (36).

BELFRAGE et al. gehen bei ihrer Fallbeschreibung davon aus, daß eine Sensibilisierung im Sinn einer Antigen-Antikörper-Reaktion als auslösendes Moment für die Leberschädigung anzusehen ist. Dabei wird das Krankheitsgeschehen ihrer Meinung nach nicht direkt durch das Halothan,

sondern durch ein Abbauprodukt des Halothans hervorgerufen. Sie erklären dies mit der fehlenden allergischen Symptomatik und der Zeitspanne zwischen Exposition und Manifestation.

Auf dem Boden dieses Mechanismus wären dann auch die in der Literatur beschriebenen Fälle zu erklären, wobei es zu Hepatitisfällen bei Anaesthetisten kam, die bei erneutem Halothankontakt deutliche Überempfindlichkeitsreaktionen zeigten (3,46).

SCHÖNTUBE (46), der sich mit den zuletzt beschriebenen Fällen beschäftigte, vertritt die Meinung, daß der Halothanhepatitis der Pathomechanismus einer allergischen Reaktion vom verzögerten Typ zugrunde liegt.

Wie von BIEBUYCK (4) im Tierversuch festgestellt wurde, kommt es nach Halothanarkosen zu einer vermehrten Bromsulphaleinretention. Dies wurde in anderen Untersuchungen im Tierversuch nachvollzogen und nach einer Barbiturat-Lachgas-Halothan-Narkose auch beim Menschen beobachtet (34 ). Die Bromsulphaleinprobe spiegelt nach CLAUBERG (14) nicht nur die Sekretionsleistung der Leber wieder, sondern ist auch im hohen Maße von der Durchblutung dieses Organes abhängig. Im Letzteren sieht er die Bromsulphaleinretention begründet, die er auch in eigenen Versuchen feststellte. Er schreibt dies im dritten Teil einer umfangreichen Arbeit über den Einfluß von Inhalationsnarkose und Operation auf die Leberfunktion. Bei den von ihm durchgeführten Tierversuchen traten die ersten Todesfälle 4 Stunden nach Halothanexposition mit einer Konzentration von 2 Vol% auf. Die histologische

Aufarbeitung der Lebern der Versuchstiere ergab fleckenförmige Hyperämien, pyknotische Kerne, stärkere Verfettung und gelegentlich herdförmige Nekrosen. Bei niedrigen Halothankonzentrationen wurden Fermenterhöhungen festgestellt, die sich den Halothankonzentrationen entsprechend verhielten.

DUCAN und RAVENTOS gingen zu Beginn der klinischen Anwendung des Halothans davon aus, daß es zu keiner Verstoffwechslung kommt (51). Diese Annahme konnte von STIER (51) widerlegt werden, der nachwies, daß das Halothan in der Leber metabolisiert wird. Dabei entstehen Substanzen, die eine leberschädigende Wirkung entfalten können.

Dem entsprechen die Untersuchungen von REHDER et al. (39), die anhand der renalen Trifluoressigsäure- und Bromidausscheidung, einen 15% - 20%igen Abbau des inhalierten und dann im lipidreichen Gewebe inkorporierten Halothans berechneten. Die restlichen 80% - 85% werden über die Lunge abgeatmet.

Weitere Erkenntnisse über die Metabolisierung des Halothans ergaben Untersuchungen mit isotopenmarkierten  $^{14}\text{C}$  und  $^{36}\text{C}$  Verbindungen an Ratten (53, 54). Hierin wurde festgestellt, daß es zur Ausscheidung von anorganischem  $^{14}\text{C}$  kommt und der Hauptmetabolit des Halothans die Trifluoressigsäure ist. Diese wird wahrscheinlich über Trifluoräthanol und Trifluoracetaldehyd durch oxydative Dechlorierung und Debromierung gebildet. Darüber hinaus stellte STIER fest, daß die Entstehung der Trifluoressigsäure nach einem solch radikalen Mechanismus vor sich geht, daß

keine anderen stabilen Intermediärprodukte entstehen können (51).

Ort all dieser chemischen Veränderungen des Halothans ist die Membran des endoplasmatischen Retikulums der Leberparenchymzellen.

Dabei gehen CASCORBI und Mitarbeiter davon aus, daß Trifluoräthanol oder der Schritt von Trifluoräthanol zu Trifluoressigsäure ein giftiges Stoffwechselprodukt darstellt (13).

Die durch eine adsorptive Bindung an Cytochrom p-450 eingeleitete Halothanmetabolisierung (28), verläuft beim Menschen nach den gleichen Gesetzmäßigkeiten wie bei der Ratte (39). Die quantitative Auswertung dieser Untersuchung ergab, daß die Bromidausscheidung bei Patienten, die sich einer Halothannarkose unterzogen hatten, über Wochen erhöht ist.

In einer zweiten Studie ging CLAUBERG (14) der Frage nach, ob bestimmte Pharmaka, die entweder einen hemmenden oder fördernden Effekt auf den Halothanabbau haben, für gelegentlich auftretende Schädigungen erklärend wirken können. Da die zum Metabolismus von Arzneimitteln befähigten Enzymsysteme sich in den mikrosomalen Anteilen der Leber befinden, und somit dort die Oxydation, Reduktion, Hydrolyse oder Konjugation der Pharmaka stattfindet, wurde die Funktionsfähigkeit der Leber mit einer Substanz überprüft, die fast ausschließlich in der Leber metabolisiert wird, bevor sie in der Niere ausgeschieden wird. Hexobarbital schien dafür geeignet. Da man wußte, daß Leberschäden durch Chloroform mit einer Aktivitätsminderung der Fermente, die Hexobarbital metabolisieren, einhergeht (22), wurde untersucht, inwieweit dies für Halothan zutrifft. Die Ergebnisse an Ratten

zeigten keine signifikante Veränderung der Hexobarbital-schlafzeit nach 24-stündiger Narkosedauer mit einer Halothankonzentration von 0,35 Vol% - 0,5 Vol%. Die Induktion von Halothan auf mikrosomale arzneimittelmetabolisierende Enzyme wird hier verneint, ebenfalls eine signifikante Aktivitätsminderung im Sinne eines Leberschadens (14). BURNELL und BROWN (10) konnten in einer späteren Untersuchung dieses Ergebnis allerdings nicht bestätigen. Sie fanden in Tierversuchen an Ratten eine verminderte Oxydation von Hexobarbital, Aminobarbital, Phenobarbital und Demethylierung von Antipyrin. Diese Hemmungen sind dosisabhängig und nach Meinung der Autoren auf die Wirkung des Halothans auf Cytochrom p-450 zurückzuführen.

SHORROW (49) führte histochemische Tierversuche mit verschiedenen Inhalationsnarkotika durch. Dabei stellt er fest, daß die eingetretenen Veränderungen der Tiefe und Dauer der Narkose proportional waren. Klinische Dosen von Halothan führten zu kurzfristigen Veränderungen, die im Mittel nach 72 Stunden abgeklungen waren.

Elf Patienten mit einer akuten Hepatitis, die nach mehrmaligen Halothannarkosen auftrat, wurden von SHARPSTONE et al. (48) in 4 Jahren beobachtet. Sechs dieser Patienten verstarben. Die Autoren gehen davon aus, daß das Halothan die auslösende Ursache für die Erkrankung war. Sie begründen dies mit der Spezifität der histologischen Veränderungen im Elektronenmikroskop und mit der mehrfachen Exposition. Aufgrund dieser Beobachtung erhoben sie die Forderung, auf eine mehrmalige Reexposition innerhalb kurzer Zeiträume zu verzichten, da eine, wenn auch geringe, Gefahr

einer Leberschädigung nicht auszuschließen ist. Zur Lösung der Frage, inwieweit es durch Halothan zu manifesten Leberveränderungen kommt, bedienten sich BREITFELLNER und KRENN (7) intra operationem entnommener Leberbiopsien. Diese untersuchten sie lichtmikroskopisch und enzymhistochemisch. Die Anaesthesiedauer vor der Gewebsentnahme betrug etwa 5 Stunden. Lichtmikroskopische Unterschiede waren nicht festzustellen, auch nicht zu vor der Operation entnommenen Gewebsteilen, was bei zwei Patienten geschehen war. Ebenso verliefen die enzymhistochemischen Untersuchungen negativ. Dieses Ergebnis läßt eine direkte hepatotoxische Wirkung des Halothans unwahrscheinlich erscheinen. Für die postoperativen Leberschäden nach einer Halothannarkose bleibt die Möglichkeit einer indirekten hepatotoxischen Wirkung des Anaesthetikums. Diskutiert werden die "Auslösung einer latent vorhandenen Hepatitis oder Dekompensation einer Lebercirrhose", die "Auslösung einer Leberschädigung durch eine im Rahmen der Narkose auftretende Hypoxie" und "die Auslösung eines allergischen Leberschadens". Die gefundenen Veränderungen werden alle als reversibel bezeichnet und sind als morphologische Manifestation einer Leberbelastung, nicht aber einer Leberschädigung, aufzufassen (7).

Die von BECKMANN und BROHULT (2) durchgeführten Untersuchungen befaßten sich mit den Aktivitäten von leberspezifischen Enzymen nach einer Halothannarkose bei 15 Patienten. Bei den untersuchten Enzymen handelte es sich um die Glutamin-Oxalsäure-Transaminase (GOT), die Ornithin-Carbamyl-Transferase (OCT) und die Glutamin-Pyruvat-Transaminase (GPT). Die Ergebnisse lassen keine Aussage über

eine Schädigung der Leber durch Halothan zu. Die einzige Abnormität wurde in der Aktivität der OCT festgestellt. Sie findet sich aber auch bei Patienten nach Äther- und Spinalanaesthesien.

Bei einer Untersuchung an Ratten wurde festgestellt, daß Halothan und Tetrachlorkohlenstoff die Äthylmorphin-demethylaseaktivität, der NADPH-Cytochrom Reduktase- und Cytochrom p-450-Gehalt senken. Dieser beim Halothan allerdings nur schwach ausgeprägte Effekt konnte durch vorherige Gabe von Phenobarbital aufgehoben werden (11, 15).

RITTMAYER (42) führte in vitro Versuche durch, bei denen er die Halothanwirkung auf isolierte perfundierte Kaninchenlebern studierte. Trotz Verwendung hoher Konzentrationen über einen Zeitraum von 4 Stunden konnte er bei der anschließenden Untersuchung keine Schädigung feststellen.

In einem anderen Tierversuch wurde noch einmal die vorher in der amerikanischen Literatur schon beschriebene Feststellung, daß die Halothanintoxikation sich vor allem in einer vorgeschädigten Leber manifestiert, unterstrichen (17).

JANIAK (24, 26) führte Untersuchungen an Mäusen durch und berichtete, daß es bereits nach einmaliger 90 minütigen Halothannarkose mit einer Konzentration von 1 Vol% zu einer Senkung des Enzymspiegels mikrosomaler Leberenzyme kommt. Er stellte ein Absinken von NADPH ox., p-450 und b 5 nach einmaliger Halothanexposition fest.

Dies deckt sich mit einer Untersuchung, in der festgestellt wurde, daß es 25 Tage nach einem operativen Eingriff, bei dem Halothan als Anaesthetikum verwandt wurde, zu einem verminderten Antipyrinabbau kommt (29). Dabei ist zu bemerken, daß es sich bei dem im Tierversuch verminderten Cytochrom p-450 um ein Enzym handelt, das sowohl beim Halothanabbau als auch bei der Antipyrinverstoffwechslung eine Schlüsselstellung einnimmt.

JANIAK geht davon aus, daß die schädigende Wirkung des Halothans, ähnlich wie bei Tetrachlorkohlenstoff (24) erst durch seine Verstoffwechslung in der Leber entfaltet wird, daß diese Verstoffwechslung zu toxischen Zwischenprodukten führt, die ihrerseits eine leberschädigende Wirkung haben.

Gestützt wird diese Aussage durch die Untersuchungen von FEISE (18), der festgestellt hat, daß Halothan nach einer Hemmung der mikrosomalen Enzymaktivität zu keiner größeren Zunahme des Leberfettgehaltes führte, was er selbst und JANIAK bei Mäusen nachgewiesen hatten.

Nachdem die schädigende Wirkung von Halothanmetaboliten festgestellt worden war, wurde versucht, die unerwünschten Nebenwirkungen des Narkotikums zurückzudrängen. Im Silymarin fand man eine Substanz, die im Tierversuch den gewünschten Erfolg zeigte (26).

### 1.3. Chemie und Metabolismus des Silymarins

Das Silymarin ist ein Inhaltsstoff der Frucht der Mariendistel (*Fructus Carduus Marianus*). Es wurde erstmals 1959 von JANIAK und HÄNSEL (25) isoliert und als neues 3-Oxyflavanonon identifiziert. Die endgültige Konstitutionsaufklärung gelang 1968 HÄNSEL und PELTER (19,33). Diese wurde von MISHIMA et al. (33) durch die Totalsynthese der isomeren Verbindung bestätigt. Nachdem die Konstitution feststand, wurde die ursprünglich gewählte Laborzeichnung Silybumsubstanz E<sub>6</sub> durch den Silybin ersetzt. Als generic name wurde Silymarin eingeführt.

HAHN et al. (20) führten Untersuchungen über Pharmakologie und Toxikologie des Silymarins durch. Sie fanden dabei im Tierversuch heraus, daß sowohl bei intravenöser Gabe, als auch bei Gabe per os die Substanz als untoxisch und nahezu nebenwirkungsfrei zu bezeichnen ist. Diese Aussage gilt für die Zufuhr großer Dosen ebenso, wie für den chronischen und subchronischen Bereich. Eine embryotoxische Wirkung fehlt.

Die anfangs angezweifelte enterale Resorption (31) wurde von JANIAK (26) im Tierversuch an Mäusen widerlegt. MENNICKE (30) schreibt von einer Mindestresorptionsquote bei Ratten von 40%, die er über die renale und biläre Elimination bestimmte. Dabei erfolgte die Resorption sehr rasch, so daß die maximale Blutkonzentration bereits nach 0,5 Stunden erreicht wurde (9). Durch quantitative und qualitative Untersuchungen wurde vom gleichen Autor nachgewiesen, daß Silymarin einen enterohepatischen Kreislauf durchläuft(9).

Die Untersuchungen über die Verstoffwechslung des Silymarins von BÖLLES (9) ergaben, daß Silymarin zum größten Teil in Form seiner Glukuronid- und Sulfat-konjugate ausgeschieden wird. Dabei ist kein wesentlicher Unterschied zwischen oraler und intravenöser Zufuhr feststellbar.

Die Ausscheidung erfolgt zu über 80% durch die Galle, wobei eine Stunde nach oraler Applikation ein Maximum erreicht wird. Somit ist auch zu erklären, daß der höchste Blutspiegel 0,5 Stunden nach Einnahme erreicht wird.

#### 1.4. Bisherige Anwendung des Silymarins

HAHN et al. (20) wiesen schon 1965 nach, daß Silymarin eine antihepatotoxische Wirkung besitzt. Diese Untersuchungen wurden von VOGEL et al. (56) bestätigt. Ihnen gelang es im Tierexperiment nachzuweisen, daß eine antihepatotoxische Wirksamkeit gegenüber Phalloidin,  $\alpha$ -Amanitin, Praseodym, Cadmium, Tetrachlorkohlenstoff, Äthionin, Thioacetamid und Galaktosamin besteht (37, 38).

Weiterhin finden sich in der Literatur noch zahlreiche Angaben über die Wirksamkeit des Silymarins in der Therapie von akuten und chronischen Erkrankungen der Leber (21, 35, 43, 47, 58, 59).

Angeregt durch die chemische Verwandtschaft des Tetrachlorkohlenstoff  $\text{CCl}_4$ , dessen toxische Wirkung erst durch

|                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $\begin{array}{c} \text{Cl} \\   \\ \text{Cl} - \text{C} - \text{Cl} \\   \\ \text{Cl} \end{array}$                                           | <p>Biotransformation in der Leber entsteht (45), zum Halothan (<math>\text{CCl}_4\text{Br}\cdot\text{CF}_3</math>), überprüfte JANIÁK (26), ob die für Tetrachlorkohlenstoff beschriebene Schutzwirkung auch für die von ihm nachgewiesene Leberschädigung durch Halothan zutrifft. Er ging dabei davon aus, daß es durch die Sily-</p> |
| $\begin{array}{cc} \text{F} & \text{H} \\   &   \\ \text{F} - \text{C} - & \text{C} - \text{Br} \\   &   \\ \text{F} & \text{Cl} \end{array}$ |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

maringabe zu einer Funktionshemmung der Metabolisierungsenzyme in der Leber kommt. Somit wird die durch die Verstoffwechslung des Halothans bedingte Giftung verhindert. Dabei tritt durch die Silymaringabe keine toxisch bedingte Senkung des Enzymgehaltes, wie durch die Halothanmetaboliten, ein. Vielmehr wird die mikrosomale Funktion reversibel gehemmt. Diese theoretischen Überlegungen wies JANIÁK im Tierversuch nach. Diese Wirkungsweise erklärt er durch eine kompetitive Hemmung der Substratbindung oder durch eine Beeinflussung der Flavoproteine im Sinne einer Entkopplung der Elektronentransportkette.

## 2. FRAGESTELLUNG

Wie aus dem bereits Gesagten hervorgeht, finden sich in der Literatur eine Reihe von Angaben, die von einer Leberschädigung nach Halothannarkosen sprechen. Dies gilt insbesondere für die Patienten, die sich mehrmals einer Halothannarkose unterziehen müssen, oder medizinisches Personal, das in Operationssälen chronischer Inhalation von Halothan ausgesetzt ist.

Als Ursache für die Schädigung sieht man keine primär toxische Wirkung an, vielmehr eine Sensibilisierung im Sinne einer Antigen-Antikörper-Reaktion (7). Andere Autoren sehen den Grund für die Schädigung in einer Disposition (36) oder einer stoffwechselbedingten Giftung (24). Eine direkte toxische Wirkung scheidet aus.

MEISTER (29) wie in eigenen Untersuchungen an Patienten nach, daß die von JANIAK (24) bei Mäusen nach einmaliger Halothannarkose festgestellte Senkung des Gehaltes an mikrosomalen Enzymen NADPH ox., Cytochrom p-450 und b5 auch beim Menschen signifikant nach ca. 25 Tagen auftritt. Gemessen wurde dies an dem zu diesem Zeitpunkt deutlich verlangsamten Antipyrinabbau.

Nachdem bei Mäusen und beim Menschen eine Verlangsamung des Arzneimittelmetabolismus nachgewiesen wurde, ist es nun Ziel dieser Arbeit, festzustellen, ob dieser therapierbar ist. Ausgehend von den Überlegungen JANIAKS (26), der die Senkung des mikrosomalen Enzymgehaltes bei Mäusen erfolgreich mit Silymarin beeinflusste, war es unser Bestreben, Silymarin auf seine mögliche Wirksamkeit beim Menschen nach einmaliger Halothannarkose zu überprüfen.

### 3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Da wir zur Klärung der vorn beschriebenen Frage keinen zusätzlichen operativen Eingriff - wie eine Leberbiopsie - durchführen konnten, stellte sich das Problem, einen geeigneten Indikator zu finden, mit dem es möglich war, bei möglichst geringer Belastung für den Patienten, die mikrosomalen Aktivitäten arzneimittelmetabolisierender Enzyme der Leber zu kontrollieren. Auf der Suche danach fanden wir in der Literatur die Arbeiten von ANDREASEN, BRODIE, VESSEL et al. (1, 6, 8, 50, 55). Diese benutzten Antipyrin unter anderem zur quantitativen Bestimmung der Leberfunktion, da Antipyrin fast ausschließlich in der Leber metabolisiert wird. Außerdem standen chemische Verfahren zur Verfügung, mit denen man das im Plasma befindliche Antipyrin spezifisch nachweisen konnte. Somit konnten wir uns ebenfalls des Antipyrins bedienen, da man über die verschiedenen Blutspiegel eine direkte Aussage über die quantitative Leberleistung machen kann.

Das Pyrazolonderivat Antipyrin (1-phenyl-2,3 Dimethylpyrazolon-5,1) ist ein seit langem bekanntes und auch heute noch in der Therapie verwandtes Analgetikum und Antipyretikum. Die Substanz ist in therapeutischen Dosen untoxisch und verteilt sich schnell gleichmäßig über das ganze Körperwasser. Wegen dieser guten Eigenschaften wurde sie 1948 von BRODIE (8) zur Messung des gesamten Körperwassers benutzt. Trotz der langsamen Metabolisierung in der Leber kommt es nur zu einer Ausscheidung von 0,3 - 0,6% nach 4 Stunden über die Niere, einen Wert, der für die durchzuführende Untersuchung vernachlässigbar ist. Die durchschnittliche Stoffwechselrate wird zwar

mit 6%/Stunde angegeben, ist jedoch individuellen Schwankungen unterworfen, die zwischen 1% und 12% liegen. Dabei weist aber die Stoffwechselrate bei den Einzelindividuen während der ersten 12 Stunden nach oraler Gabe einen konstanten Wert auf, der es ermöglicht, mittels einer Geraden durch in ausreichenden zeitlichen Abständen entnommene Blutproben, die Halbwertzeiten für den Antipyrinabbau zu bestimmen und zu vergleichen.

Die Verabreichung des Antipyrins kann sowohl per os, als auch i.v. erfolgen. Bei der ersten Darreichungsform, zu der wir uns auch aus organisatorischen Gründen entschlossen haben, ist die maximale Blutkonzentration nach 1 bis 2 Stunden erreicht. Verzögert werden, auf Werte bis zu 5 Stunden, kann diese Anreicherung im Blut bei Patienten mit abnormen Flüssigkeitsdepots (8).

In der Literatur werden von BRODIE (8) zwei Methoden zur Bestimmung des Antipyrins angegeben. Bei der ersten Methode, einem Extraktionsverfahren, wird das Antipyrin unter Verwendung von Chloroform aus dem biologischen Material extrahiert, das Lösungsmittel verdunstet und der Rückstand in verdünnter Schwefelsäure gelöst. Um eine photometrische Bestimmung zu ermöglichen wird das Antipyrin in dieser schwefelsauren Lösung durch Zugabe von Natriumnitrit in 4-Nitrosoantipyrin umgewandelt. Die photometrische Messung wird dann bei 350 nm durchgeführt.

Im zweiten Verfahren wird das Antipyrin direkt aus einem Plasmafiltrat nach dessen Deproteinisierung mit Zinkhydroxid bestimmt. In Kontrollversuchen stellten AXELROD und BRODIE (8) fest, daß beide Verfahren eine

recht genaue Bestimmung des Antipyrins zulassen. Bei weiteren Vorversuchen konnte einmal ausgeschlossen werden, daß sich die biologische Zusammensetzung von Urin- und Plasmaanalysen durch Lagerung im Kühlschrank veränderte, zum anderen konnte festgestellt werden, daß das Verfahren Antipyrin spezifisch nachweist und keine Metaboliten in die Messung eingeschlossen sind. Ohne Befund verliefen auch Untersuchungen, deren Ziel es war, festzustellen, ob z.B. Atropin, Morphin, Phenobarbital, Penicillin G oder Phenacetin zu einer Veränderung des Antipyrinabbaues führen.

Mit dem gleichen Problem befaßten sich VESSEL und PASSANANTI (55). Sie beschäftigten sich mit der Hemmung des Arzneimittelstoffwechsels beim Menschen und bedienten sich des Antipyrins als Indikator für die Aktivität mikrosomaler arzneimittelmetabolisierender Enzyme. Durch Bestimmung und Vergleich der Halbwertszeiten kamen sie zu dem Ergebnis, daß ein deutlich verminderter Antipyrinabbau nach Gabe von Diazepam, Prazepam, Allopurinol und Nor Tryptilin über einige Tage festzustellen war.

Die oben beschriebenen Untersuchungen veranlaßten uns, mögliche Veränderungen mikrosomaler Enzymaktivitäten beim Menschen an Hand des Antipyrinmodells zu überprüfen. Folgende Fragen fanden bei der Untersuchung Berücksichtigung:

- 1) Bewirkt wiederholte Antipyringabe ohne Halothannarkose eine Induktion ?
- 2) Bewirkt wiederholte Silymaringabe ohne Halothannarkose eine Induktion ?
- 3) Läßt sich die festgestellte verminderte Aktivität mikrosomaler Enzyme am 25. postoperativen Tag (29) vermindern ?

### 3.2. Vorversuche mit Antipyrin

Zuerst bemühten wir uns, die in der Literatur beschriebenen Verfahren zu reproduzieren und zu kontrollieren, inwieweit diese Verfahren für unsere Laborbedingungen zutreffen. Dazu führten wir eine Reihe von Vorversuchen durch.

In den Vorversuchen stellten wir eine Übereinstimmung der in der Literatur angegebenen Werte (8,29) mit unseren experimentell ermittelten Werte fest. Dabei erwies sich unter unseren Versuchsbedingungen das Fällungsverfahren genauer als das Extraktionsverfahren.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß das Extinktionsmaximum bei der Bestimmung von Antipyrinkonzentrationen im Plasma bereits nach 20 min erreicht ist, und daß die Extinktion einer Plasmaantipyrinkonzentration von  $10\mu\text{ml}$  0.106 beträgt. Dieser gegenüber der Extinktion einer wässrigen Antipyrinlösung gleicher Konzentration (0.350) um etwa ein Drittel verringerte Wert beruht darauf, daß die ursprünglich in 2 ml Plasma vorhandene Antipyrinmenge, durch das Fällungsverfahren bedingt, in 6 ml klarem Flüssigkeitsüberstand vorliegt. Die noch bestehende Extinktionsdifferenz von etwa 10% geht durch die Bindung von Antipyrin an Plasmaantipyrin verloren (50).

Zur Bestimmung der Antipyrinkonzentration bedienten wir uns des Fällungsverfahrens. Aus 5 ml heparinisiertem Venenblut wurden 2 ml Plasma gewonnen. Diese wurden in einem 50 ml Erlenmeyerkolben mit 2 ml Aqua dest. und 2 ml Zinkreagenz ( $100\text{g ZnSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O} + 40\text{ ml } 6\text{n H}_2\text{SO}_4$  auf 1 Liter  $\text{H}_2\text{O}$ ) versetzt. Die unter Schütteln zugeführten

2 ml 0.75 n NaOH führen zu einer Ausfällung des Eiweißes. Nach 10 Minuten Ruhe wird die Lösung in ein 30 ml Zentrifugenglas gefüllt und anschließend 15 min bei 3500 U/min zentrifugiert. Von dem so erhaltenen klaren Flüssigkeitsüberstand werden 3 ml in eine Quarzküvette pipettiert und mit einem Tropfen 4 n  $H_2SO_4$  versetzt.

Die optische Dichte wird in einem BECKMANN Photometer bei 350 nm und einer Spaltbreite von 0.1mm gemessen. Zur Nullpunkteinstellung und als Leerwert dient eine Küvette mit 3 ml  $H_2O$  und einem Tropfen 4 n  $H_2SO_4$ . Nach Zugabe von je zwei Tropfen  $NaNO_2$  zu beiden Lösungen wird die optische Dichte nochmals nach 20 min gemessen. Die tatsächliche Extinktion des Antipyrins ergibt sich aus der Differenz der beiden Extinktionswerte vor und nach der  $NaNO_2$  Zugabe.

### 3.3. Überprüfung der Induktion von Antipyrin

Jetzt gingen wir der Frage nach, ob es durch wiederholte Antipyringaben zu einer Induktion kommt oder nicht. Diese Untersuchung wurde ähnlich von DAVIES und THORGEIRSSON (16) durchgeführt. Sie verabreichten den Patienten über einen Zeitraum von 5 Tagen 10 mg/kg Körpergewicht Antipyrin und konnten keine Veränderung der Plasma-Antipyrin-Halbwertszeiten feststellen. Diese Plasma-Antipyrin-Halbwertszeit ist ein guter Indikator zum Vergleich der Aktivitäten der Demethylierungsenzyme, da, wie HUFFMANN et al. (24) berichten, das Verschwinden des Antipyrins aus dem Plasma eine direkte Funktion seines Metabolismus ist.

Wir versuchten diese Frage,abgestimmt, auf unsere Versuchsanordnung zu beantworten. Zwei Versuchspersonen unterschiedlichen Geschlechtes nahmen jeweils 15 mg/kg Körpergewicht Antipyrin ein. Die Blutproben wurden nach 2.5, 4, 6 Stunden entnommen und nach dem Fällungsverfahren untersucht.

Benutzt man zur graphischen Darstellung halblogarithmisches Millimeterpapier, so erhält man eine Gerade, mit deren Hilfe man die Halbwertszeit bestimmen kann. Dazu verlängert man die Gerade bis zu ihrem Schnitt mit der Ordinate und erhält so die maximale Antipyrinkonzentration zum Zeitpunkt null. Dann ermittelt man den zur halben Maximalkonzentration gehörenden Abszissenwert und erhält so die Halbwertszeit.

Wie oben erwähnt kommt es,durch das Analyseverfahren bedingt zu einer Verdünnung des Plasmas um den Faktor 3. Aus diesem Grund muß man, nachdem man über einen Dreisatz die Konzentration der Lösung mit Hilfe der Extinktion errechnet hat, den so erhaltenen Wert mit 3 multiplizieren, um die eigentliche Plasma-Antipyrinkonzentration zu erhalten. Dies wurde in einer dem zeitlichen Ablauf unseres Versuches entsprechenden Folge viermal durchgeführt. Die Verläufe der einzelnen Geraden ergaben zum Verlauf der Geraden des ersten Tages keine Veränderung innerhalb des experimentellen Fehlers. Somit konnten wir auch, wie in der Literatur beschrieben (16), eine Induktion ausschließen.

### 3.4. Oberprüfung der Induktion von Silymarin

Als letzte Unsicherheit unserer Versuchsdurchführung galt es, eine eventuelle Wechselwirkung zwischen dem verabreichten Silymarin und dem Antipyrin auszuschließen. Wir gingen analog dem oben beschriebenen vor, mit der Änderung, daß die beiden Probanden zusätzlich über 25 Tage dreimal täglich jeweils 2 Kapseln eines Silymarinpräparates, die Kapsel zu je 70 mg, zu sich nahmen.

Der Vergleich der Eliminationskurven mit und ohne Silymarin ergab eine weitgehende Identität, wobei die Schwankungen innerhalb des experimentellen Fehlers lagen.

Damit deckt sich dieser Vorversuch in seinem Ergebnis mit der Aussage von LEBER und KNAUFF (27), die schreiben, daß therapeutische Dosen eines Silymarinpräparates eingenommen über einen Zeitraum von 28 Tagen, auf die Metabolisierung von Antipyrin und Phenylbutazon keinen Einfluß haben.

### 3.5. Untersuchungen am Patienten

Patientengut:

Zur Durchführung meiner Untersuchung wählte ich die Orthopädische Abteilung der Universitätsklinik Mainz. Diese Abteilung bot sich aus folgenden Gründen an:

- 1) Die Patienten wurden zu den Operationsterminen ein bis zwei Tage vorher einbestellt. So war eine Bestimmung der Abbauwerte von Antipyrin vor dem operativen Eingriff möglich.

- 2) Bei den Routineeingriffen dieser Abteilung ist keine anschließende Intensivbehandlung erforderlich, so daß die Patienten unmittelbar nach der Operation das Präparat Hepadest<sup>R</sup> zu sich nehmen konnten, bzw. die Einnahme fortsetzen konnten.
- 3) Der relativ lange Krankenhausaufenthalt der Patienten erwies sich aus organisatorischen Gründen als günstig.

Die Untersuchung wurde an 10 Patienten über den vollen Zeitraum durchgeführt. Bei den Probanden handelte es sich um 6 Männer und 4 Frauen im Alter zwischen 20 und 52 Jahren, die sich alle nach ihren eigenen Angaben dem ersten operativen Eingriff unterzogen. Die Anamnese ergab keinen Anhalt für eine durchgestandene oder bestehende Erkrankung der Leber. Die Untersuchung von Blut, Urin und Stuhl ergab bei keinem der Patienten von der Norm abweichende Werte. Alle Patienten waren von der Konstitution her als normal zu bezeichnen, Gewicht und Körpergröße entsprachen einander. Keiner der Patienten mußte aufgrund eines anderen körperlichen Leidens regelmäßig Medikamente zu sich nehmen. Das Operationsrisiko war nirgends erhöht.

#### Prämedikation :

Am Mittag vor der Operation wurden die Patienten von dem Anästhesisten untersucht und die Prämedikation festgelegt. Diese sah im Prinzip folgendermaßen aus:

- 1) Am Abend vor der Operation 10 mg Valium (Diazepam).
- 2) Ca. 30 min vor der Operation 0,5 mg Atropin i.m.
- 3) Ca. 30 min vor der Operation 1,5 bis 2,0 ml Thalamonal i.m., bzw. 25 mg Atosil und 50 mg Dolantin i.m.

#### Narkose

Der Narkose lag bei allen Patienten folgendes Schema zu Grunde:

- 1) Alle Patienten wurden mit Suxamethoniumchlorid und Diallylnortoxiferrin relaxiert.
- 2) Zur Narkoseeinleitung wurde Trapanal verwandt.
- 3) Zur Inhalation gelangten Sauerstoff, Stickoxydul-Halothangemisch. Die Konzentration des Halothan lag bei 1 Vol%. Die gesamte inhalierte Halothanmenge richtete sich somit nach der Anästhesiedauer.
- 4) Die Anästhesiedauer lag zwischen 100 min und 215 min.
- 5) Alle Patienten erhielten Sterofundin als Standardinfusion.
- 6) Im Bedarfsfall gelangten Blutkonserven intra operationem zur Anwendung.
- 7) Bei keinem der Patienten traten während oder nach der Operation Komplikationen auf.

#### Versuchsablauf:

Wie in einer früheren Untersuchung festgestellt wurde (29), kommt es ca. 25 Tage nach der Halothannarkose zu einer signifikanten Hemmung arzneimittelmetabolisierender Enzyme der Leber. Dies konnte durch den zu diesem Zeitpunkt verminderten Antipyrinabbau nachgewiesen werden.

Hier sollte nun zusätzlich untersucht werden, ob durch die Gabe eines Silymarinpräparates entsprechend dem Tierversuch von JANIAK (24, 26) die Giftung des Halothan vermieden werden kann und nach 25 Tagen keine Verminderung der Abbaurate des Antipyrin auftritt.

Zeitlicher Ablauf des Versuches:

- 1) an einem Tag vor dem operativen Eingriff und am 5., 15. und 25. Tage nach der Operation wurden den Probanden jeweils eine Lösung mit 15 mg Antipyrin/kg Körpergewicht oral verabreicht.
- 2) Über den genannten Zeitraum nahmen die Patienten morgens, mittags und abends jeweils 2 Kapseln eines Silymarinpräparates ( = 140 mg) zu sich. Es wurden Hepadestol<sup>R</sup> mit 70 mg silymarinfreiem Silymarin verwandt.
- 3) Am Tag der Antipyringabe wurden den Probanden 2,5, 4 und 6 Stunden nach der Antipyringabe jeweils 5 ml Blut aus der Vena cubiti entnommen.

Das Frischblut wurde heparinisiert und durch Zentrifugieren von seinen zellulären Bestandteilen getrennt. Das so erhaltene Plasma wurde über Nacht im Kühlschrank bei 4°C aufbewahrt und am nächsten Morgen nach dem Fällungsverfahren analysiert. Zur Anwendung wurde dann aus den mittels BECKMANN Photometer ermittelten Extinktionen die Plasmakonzentration des Antipyrins errechnet und auf halblogarithmischen Millimeterpapier gegen die Zeit aufgetragen.

Als Bezugwert zum Vergleich der einzelnen Abbauraten wurde die Halbwertszeit herangezogen, die wie vorne beschrieben graphisch ermittelt wurde.

#### 4. ERGEBNISSE

##### 4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Nachfolgend sieht man in den Tabellen 1 - 10 von jedem Patienten die Kurven des Antipyrinabbaues an den Beobachtungstagen. Die Kurve I gibt den Antipyrinabbau an einem Tag vor der Operation wieder. Die Kurve II wurde mit einer Blutprobe vom 5. postoperativen Tag erstellt und die Kurven III und IV geben den Abbau am 15. und 25. Tag postoperativ wieder.

Am Ende einer jeden Gerade in den Tabellen 1 - 20 sind die graphisch ermittelten Halbwertzeiten aufgeführt, die in den Tabellen 21 und 22 mit Hilfe des FRIEDMANN Testes statistisch ausgewertet wurden. Dabei fällt auf, daß die Abbauraten von Patient zu Patient recht unterschiedlich sind.

Statistisch signifikant ist die Tatsache, daß der Antipyrinabbau am 25. Tag postoperativ gegenüber dem präoperativen Wert nicht verlängert ist (Tab. 21, 22).

Statistisch auffällig ist der schon früher beschriebene (29) beschleunigte Antipyrinabbau 5 Tage postoperativ (Tab. 21. 22).

Abb. 1

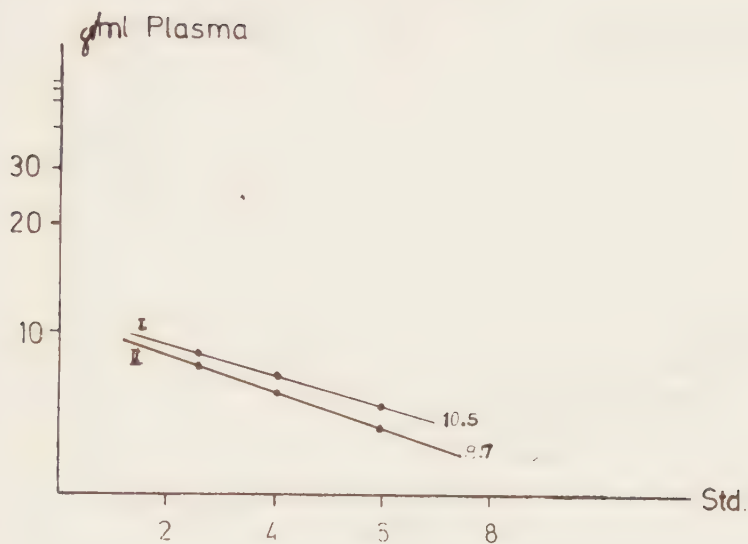
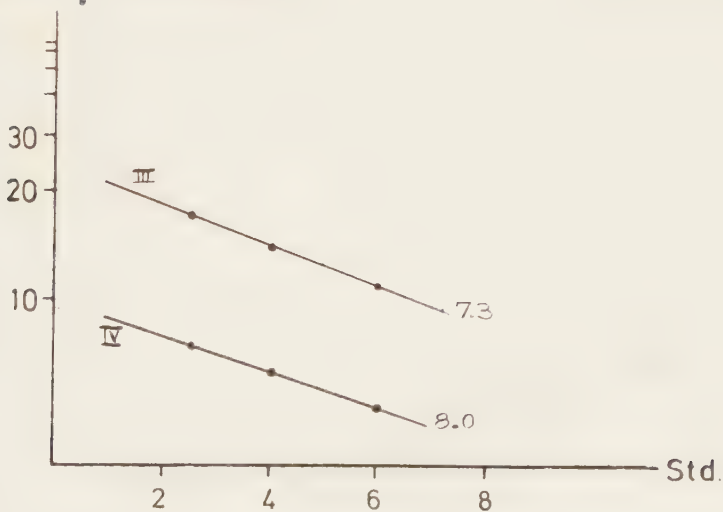


Abb. 2 g/ml Plasma



Antipyrinabbau des Patienten F. E.

Abb. a.: I - vor der Op.; II - 5 Tg. postop

Abb. b. III - 16 Tg. postop.; IV - 25 Tg. postop.

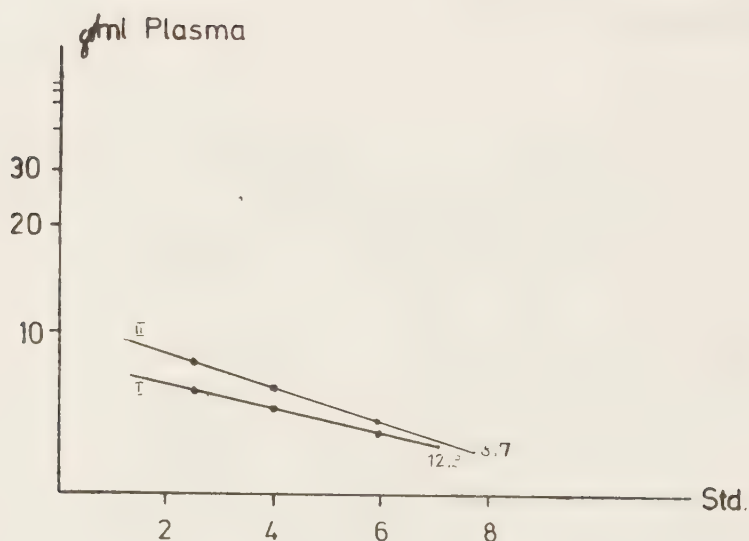
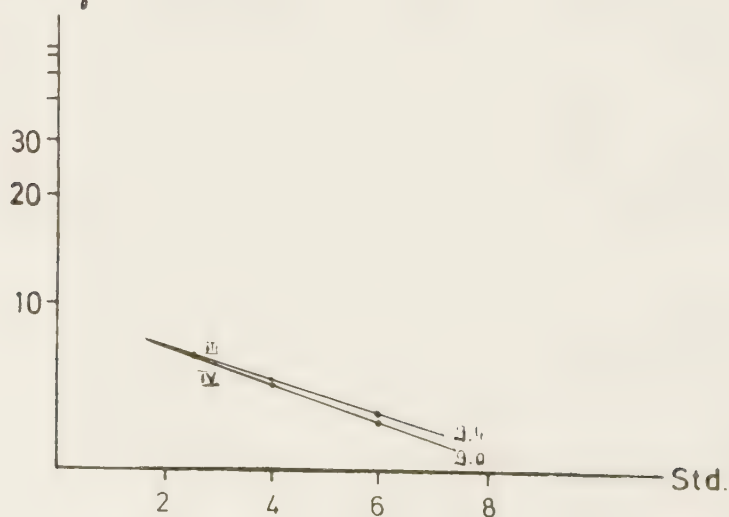


Abb.4 g/ml Plasma



Antipyrinabbau des Patienten G. R.

Abb. a : I - vor der Op.; II - 5 Tg. postop

Abb. b : III - 16 Tg postop; IV - 25 Tg postop.

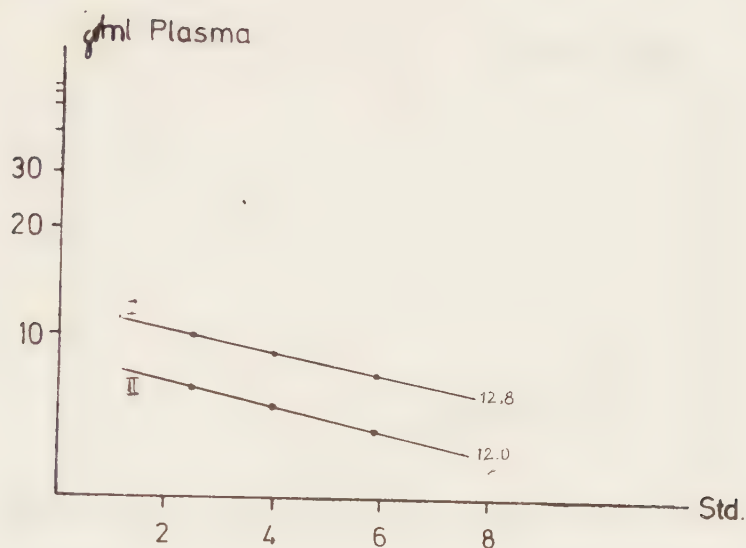
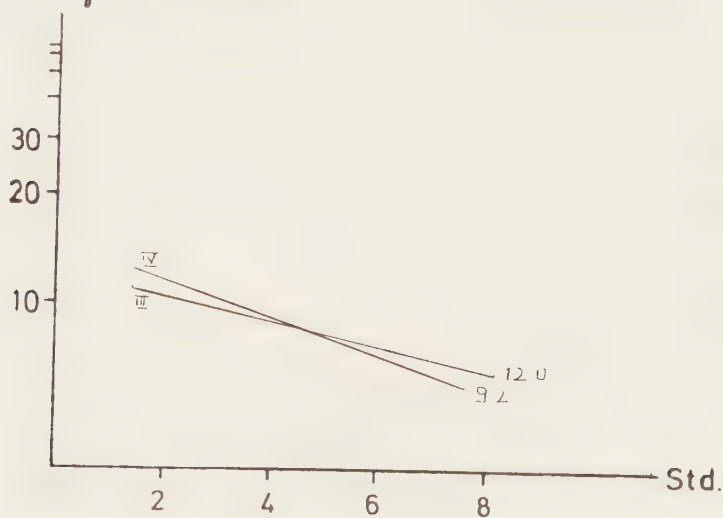


Abb.6 g/ml Plasma



Antipyrinabbau des Patienten K. I.

Abb. a: I - vor der Op., II - 5 Tg. postop

Abb. b: III - 16 Tg. postop., IV - 25 Tg. postop.

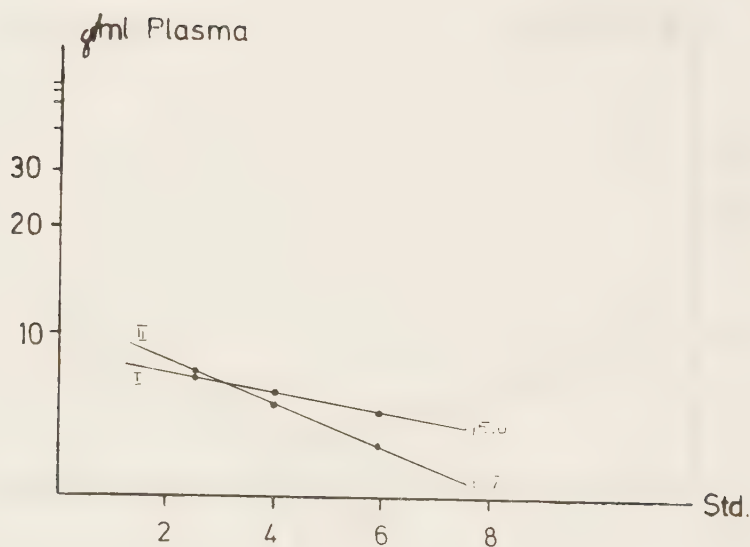
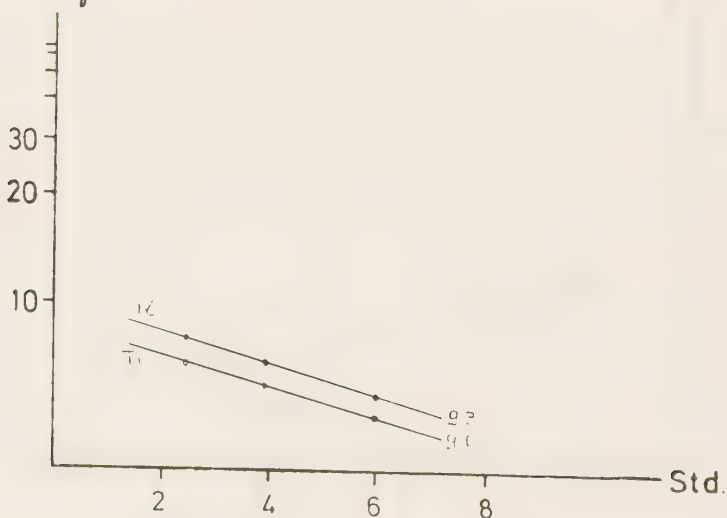


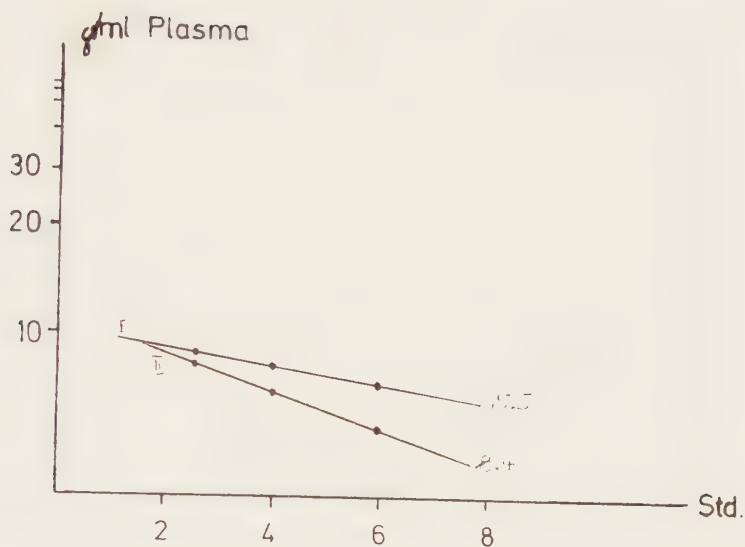
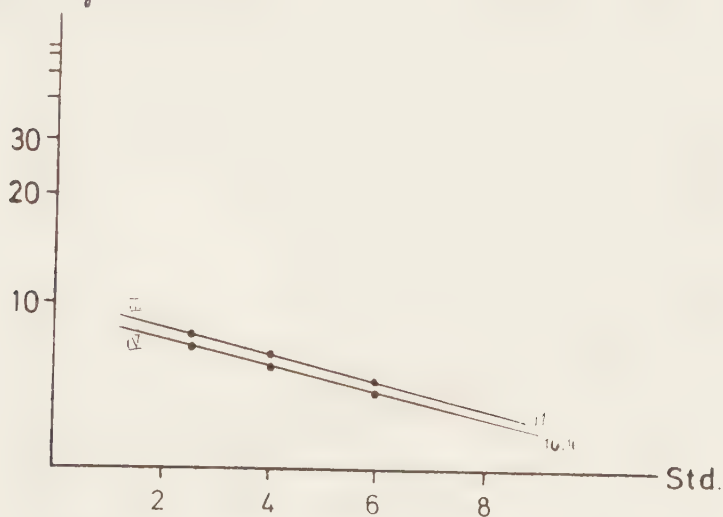
Abb.8 g/ml Plasma



Antipyrinabbau des Patienten M H.-W.

Abb. a : I - vor der Op., II - 5 Tg. postop

Abb. b : III - 16 Tg. postop, IV - 25 Tg. postop.

Abb.10  $\mu\text{g/ml Plasma}$ 

Antipyrinabbau des Patienten F.R.

Abb. a: I - vor der Op.; II - 5 Tg. postop

Abb. b: III - 16 Tg. postop.; IV - 25 Tg. postop.

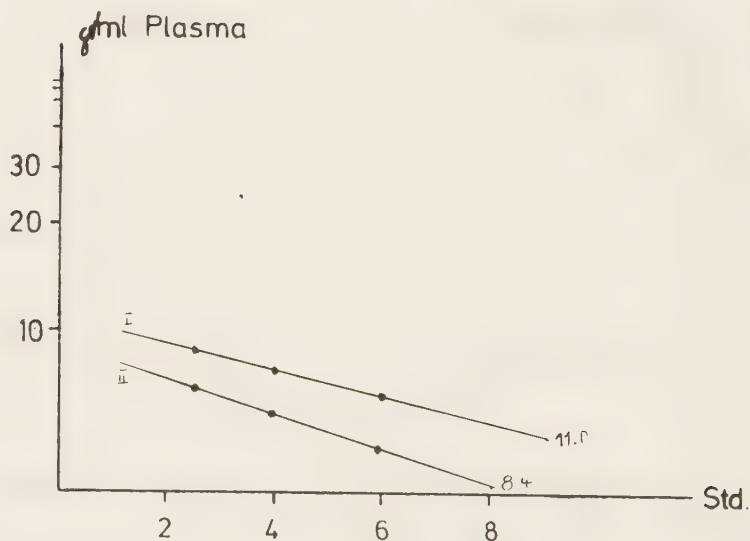
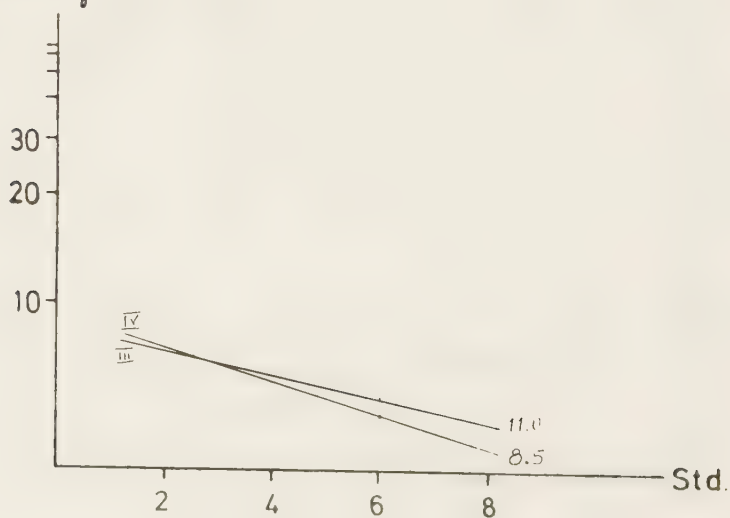


Abb.12 g/ml Plasma



Antipyrinabbau des Patienten W.P.

Abb. a : I - vor der Op.; II - 5 Tg. postop

Abb. b : III - 16 Tg postop, IV - 25 Tg postop.

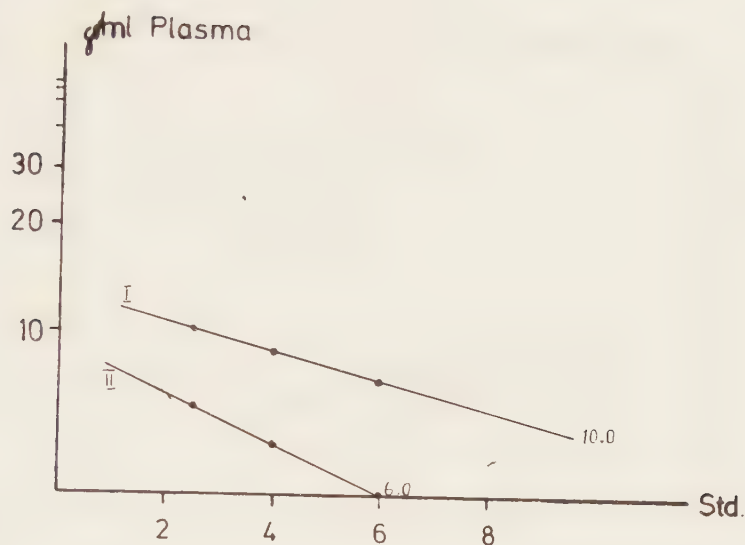
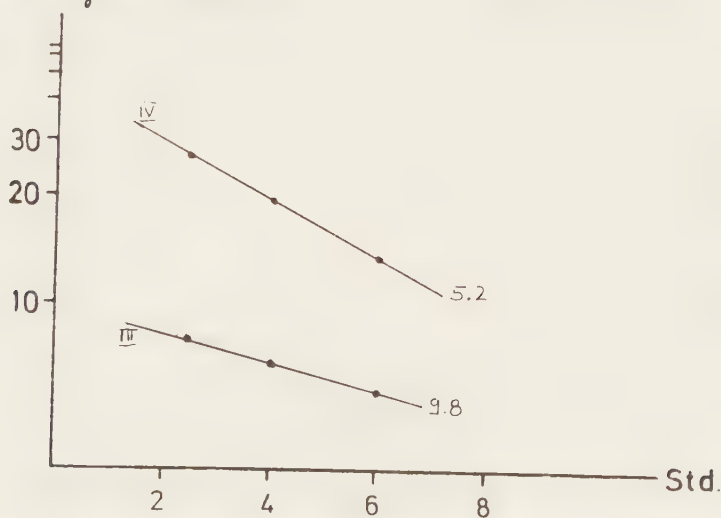


Abb. 14 g/ml Plasma



Antipyrinabbau des Patienten R.A.

Abb. a: I - vor der Op.; II - 5 Tg. postop.

Abb. b: III - 16 Tg. postop.; IV - 25 Tg. postop.

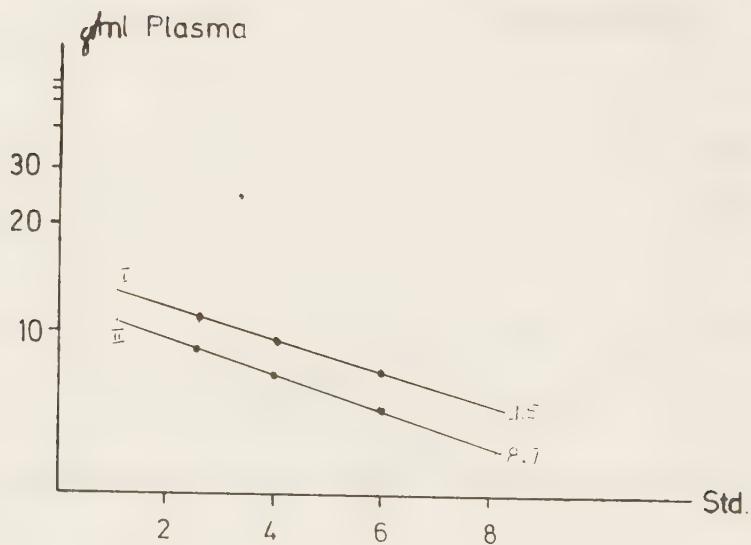
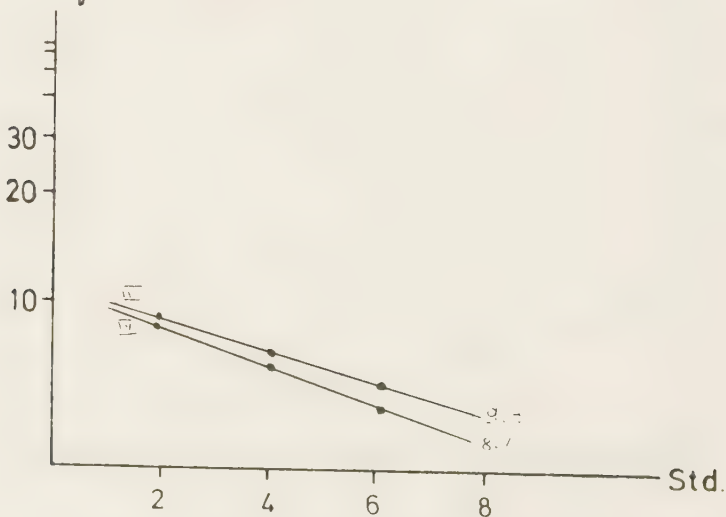


Abb. 16 g/ml Plasma



Antipyrinabbau des Patienten F.M.

Abb. a : I - vor der Op.; II - 5 Tg. postop.

Abb. b : III - 16 Tg. postop; IV - 25 Tg. postop.

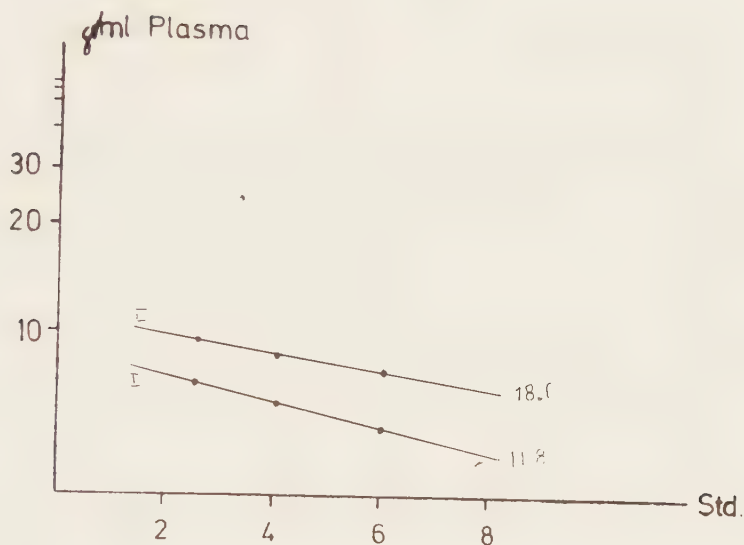
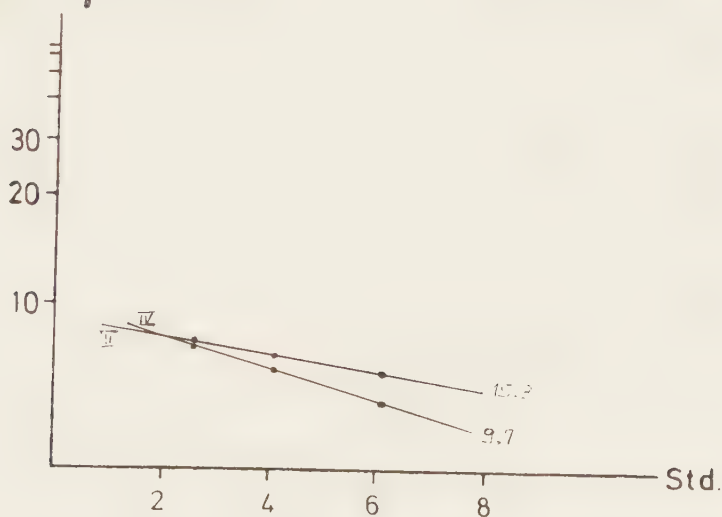


Abb.18 g/ml Plasma



Antipyrinabbau des Patienten D.A.

Abb.a: I - vor der Op.; II - 5 Tg. postop

Abb.b: III - 16 Tg. postop.; IV - 25 Tg. postop.

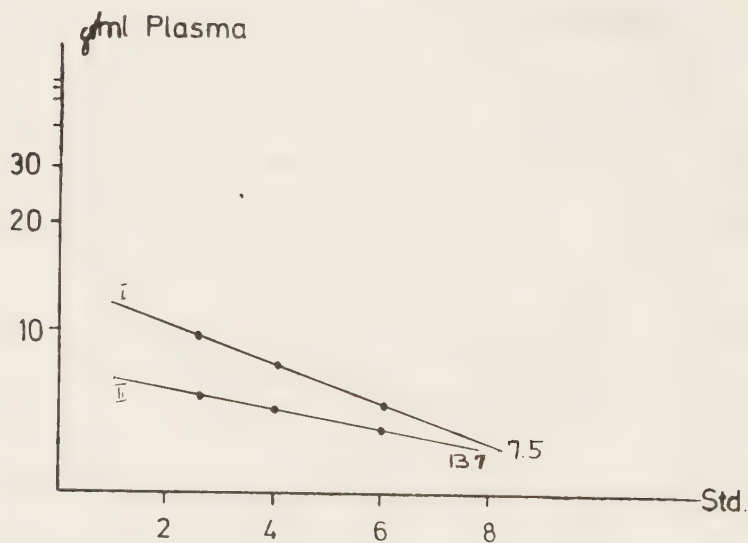
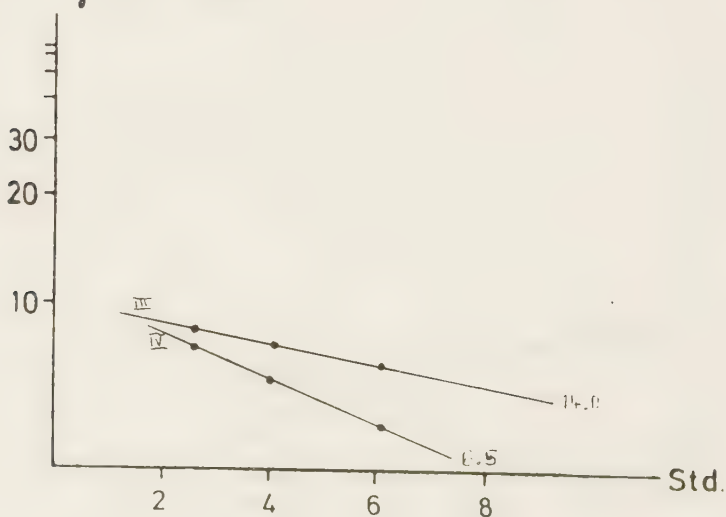


Abb.20 g/ml Plasma



Antipyrinabbau des Patienten H.C.

Abb. a: I - vor der Op.; II - 5 Tg. postop

Abb. b: III - 16 Tg postop; IV - 25 Tg postop.

Statische Betrachtungen der Halbwertszeiten nach dem FRIEDMANN Test mit 2-fach Klassifikation (57).

- A - praeoperativer Wert
- B - Wert 5. Tag postoperativ
- C - Wert 15. Tag postoperativ
- D - Wert 25. Tag postoperativ

Tab. 21 :

|      |    | A    | Rang | B    | Rang | C    | Rang | D    | Rang |
|------|----|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Pat. | 1  | 10.5 | 4    | 8.7  | 3    | 7.3  | 1    | 8.0  | 2    |
| Pat. | 2  | 12.3 | 4    | 8.7  | 1    | 9.3  | 3    | 9.0  | 2    |
| Pat. | 3  | 12.8 | 4    | 12.0 | 2.5  | 12.0 | 2.5  | 9.2  | 1    |
| Pat. | 4  | 15.0 | 4    | 6.7  | 1    | 9.0  | 2    | 9.3  | 3    |
| Pat. | 5  | 15.5 | 4    | 8.4  | 1    | 11.0 | 3    | 10.4 | 2    |
| Pat. | 6  | 11.0 | 3.5  | 8.4  | 1    | 11.0 | 3.5  | 8.5  | 2    |
| Pat. | 7  | 10.0 | 4    | 6.0  | 2    | 9.8  | 3    | 5.2  | 1    |
| Pat. | 8  | 9.5  | 4    | 8.7  | 1.5  | 9.3  | 2    | 8.7  | 1.5  |
| Pat. | 9  | 1.8  | 2    | 18.6 | 4    | 15.3 | 3    | 9.7  | 1    |
| Pat. | 10 | 7.5  | 2    | 13.7 | 3    | 14.0 | 4    | 6.5  | 1    |
|      |    | 35.5 |      | 20.0 |      | 27.0 |      | 16.5 |      |

Auswertung der Ränge der an vier verschiedenen Tagen ermittelten Halbwertszeiten nach dem FRIEDMANN Test.

Tab. 22 :

|       | A    | C    | B    | D    |
|-------|------|------|------|------|
|       | 35.5 | 27.0 | 20.0 | 16.5 |
| A     |      |      |      |      |
| 35.5. |      |      |      |      |
| C     | 8.5  |      |      |      |
| 27.0  |      |      |      |      |
| B     | 15.5 | 7.0  |      |      |
| 20.0  |      |      |      |      |
| D     | 19.0 | 11.5 |      |      |
| 16.5  |      |      |      |      |

Statistisch signifikant ist die Tatsache, daß der Antipyrinabbau am 25. Tag p.o. gegenüber dem praeoperativen Wert nicht verlängert ist. Die Fehlerwahrscheinlichkeit bei dem Auswertungsverfahren liegt bei  $p = 0.001$

Der Vergleich der Werte vom 5. Tag p.o. mit den praeoperativen Werten ergibt folgende statistische Auffälligkeit mit einer Fehlerwahrscheinlichkeit von  $p = 0.05$ . Der Antipyrinabbau ist unmittelbar nach der Operation beschleunigt. Diese Aussage deckt sich mit den von Meister gefundenen Werten, der dies ebenfalls

bei den Patienten ohne Silymarineinnahme feststellte.

Antipyrinhalbwertszeit prae- und postoperationem

Tab. 23 :

| Patient | Anäst.<br>da. | Hwz praeop. | Hwz 5.Tg.p.o. | Hwz 15.Tg.p.o. | Hwz 25.Tg.p.o. |
|---------|---------------|-------------|---------------|----------------|----------------|
| F. E.   | 75 min        | 10.5        | 8.7           | 7.3            | 8.0            |
| G. R.   | 155 min       | 12.3        | 8.7           | 9.4            | 9.0            |
| K. J.   | 210 min       | 12.8        | 12.0          | 12.0           | 9.2            |
| M.H.W.  | 170 min       | 15.0        | 6.7           | 9.0            | 9.3            |
| F. R.   | 120 min       | 15.5        | 8.4           | 11.0           | 10.4           |
| W. P.   | 170 min       | 11.0        | 8.4           | 11.0           | 8.5            |
| R. A.   | 155 min       | 10.0        | 6.0           | 9.8            | 5.2            |
| F. M.   | 160 min       | 9.5         | 8.7           | 9.3            | 8.7            |
| D. A.   | 100 min       | 11.8        | 18.6          | 15.3           | 9.7            |
| H. K.   | 215 min       | 7.5         | 13.7          | 14.0           | 6.5            |
|         |               | 115.8       | 89.9          | 108.1          | 84.5           |
| m       |               | 11.58       | 8.99          | 10.81          | 8.45           |
| s       |               | 2.0         | 2.65          | 1.65           | 1.08           |

Die Tabelle 23 zeigt die einzelnen Halbwertszeiten und die dazugehörige Anaesthesidauer. Die Hwz sind in Stunden angegeben.

In Abb. 24 wurden die Mittelwerte der Antipyrin-Halbwertszeiten und die jeweiligen Standartabweichungen graphisch dargestellt.

Abb. 25 zeigt die Mittelwerte der Halbwertszeiten für den Antipyrinabbau ohne Silymaringabe, wie sie von MEISTER (29) ermittelt wurden.

In Abb. 26 - 35 ist der Verlauf der Halbwertszeiten für jeden Patienten getrennt dargestellt.

Tab.36 gibt Aufschluß über die an der Untersuchung beteiligten Probanden anhand der Narkoseprotokolle.

Abb 24  
HWZ

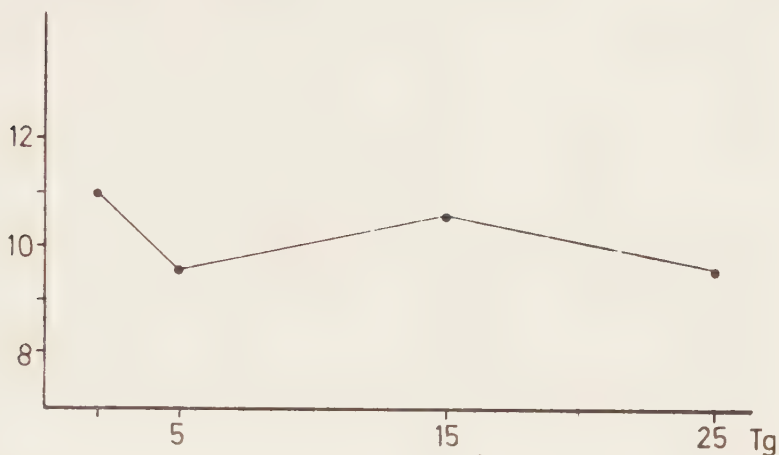
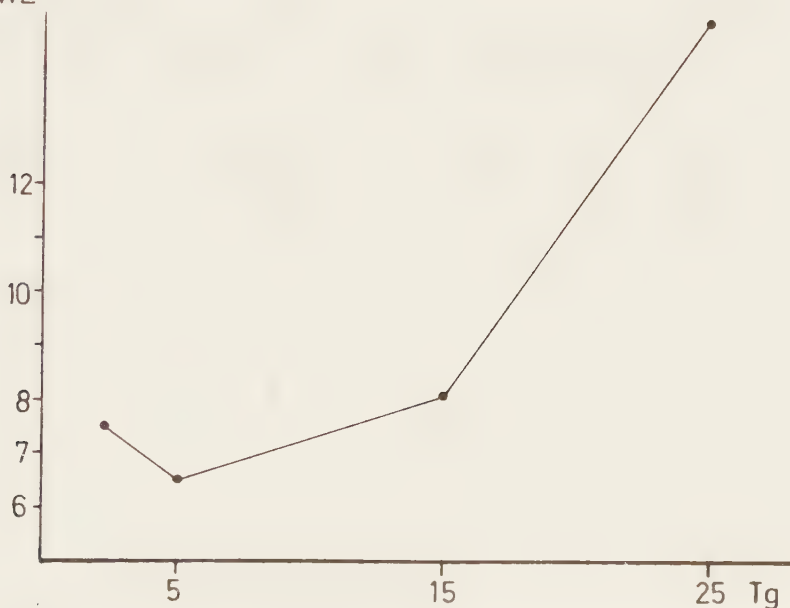


Abb 25  
HWZ



Beim Vergleich der beiden Abbildungen sieht man deutlich die fehlende Verlangsamung des Antipy-  
rinabbaues bei den Patienten, die das Silymarin-  
präparat einnahmen. (Abb 24)

Abb. 26

HWZ (Std)

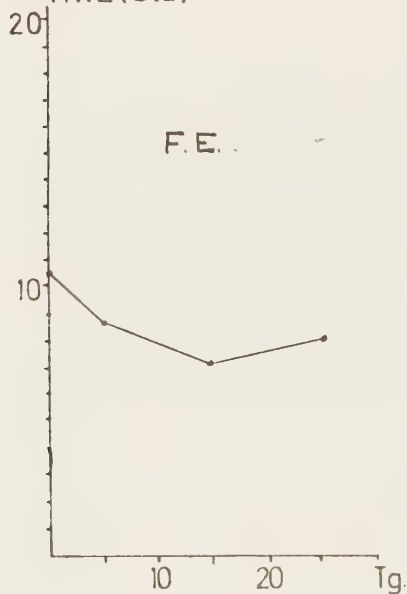


Abb. 27

HWZ (Std)

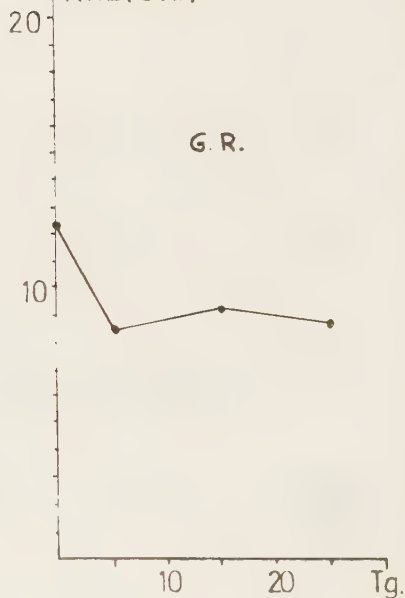


Abb. 28

HWZ (Std)

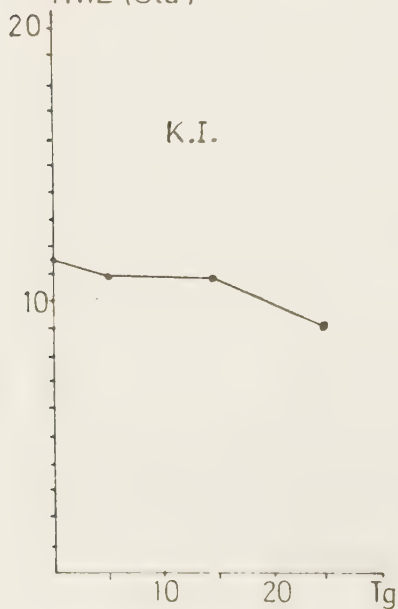


Abb. 29

HWZ (Std.)

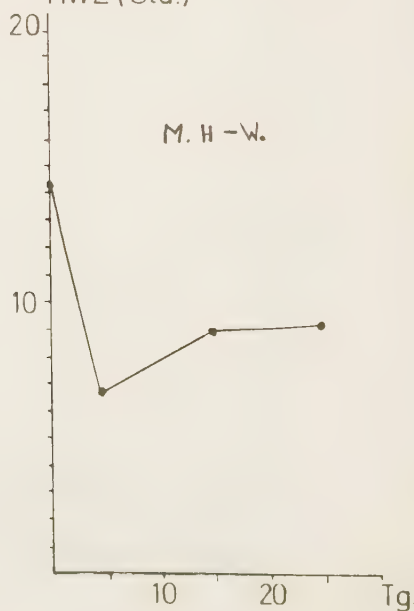


Abb.30



Abb.31

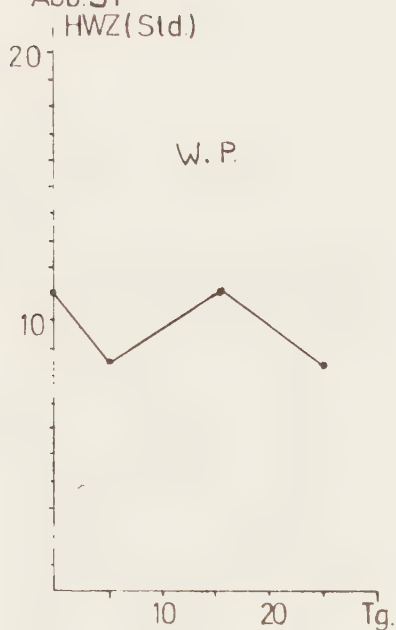


Abb.32

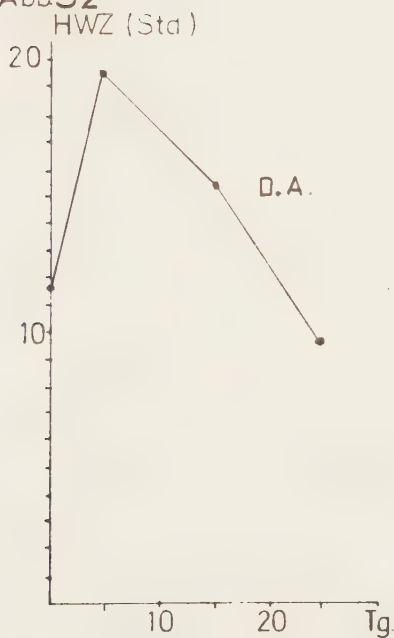


Abb.33



Abb. 34

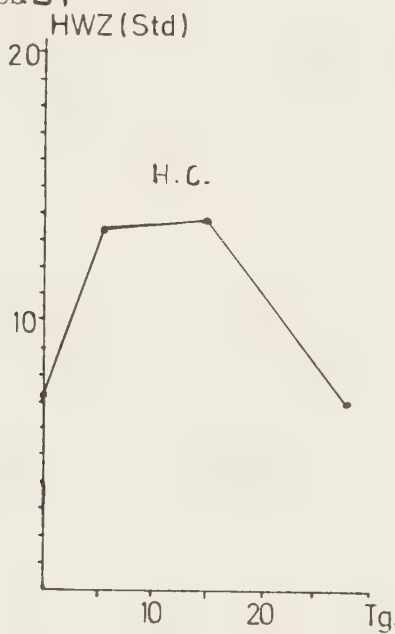
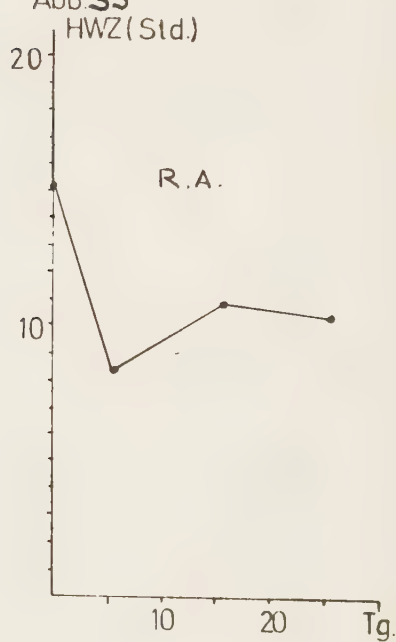


Abb. 35



Tab. 36 :

| Geschl.  | Alter | Größe (cm) | Gewicht( ) | bek. Erkr. | Dauermed. | Op. Dauer(min) | Anä. Dauer(min) |
|----------|-------|------------|------------|------------|-----------|----------------|-----------------|
| o F.E.   | 36    | 184        | 91         | -          | -         | 25             | 75              |
| o G.R.   | 24    | 180        | 64         | -          | -         | 100            | 155             |
| o K.J.   | 36    | 170        | 68         | -          | -         | 155            | 210             |
| o M.H.W. | 21    | 186        | 81         | -          | -         | 100            | 170             |
| o F.R.   | 32    | 172        | 78         | -          | -         | 75             | 120             |
| o W.P.   | 23    | 180        | 75         | -          | -         | 120            | 170             |
| o R.A.   | 52    | 165        | 55         | -          | Analget.  | 100            | 155             |
| o F.M.   | 20    | 163        | 46         | -          | -         | 105            | 160             |
| o D.A.   | 23    | 175        | 61         | -          | -         | 30             | 100             |
| o H.K.   | 26    | 160        | 50         | -          | -         | 165            | 215             |

## 5. DISKUSSION und SCHLUSSFOLGERUNG

Diese Arbeit nimmt Bezug auf die in der Literatur immer wieder erwähnten Leberschädigungen nach Halothannarkosen und den von MEISTER (29) nachgewiesenen, verminderten Antipyrinabbau 25 Tage nach einmaliger Halothannarkose. Durch die Verwendung des Antipyrins als Indikatorsubstanz war es möglich Aussagen über die Funktion demethylierender Leberenzyme zu machen, ohne eine Leberbiopsie durchführen zu müssen (1, 8, 48, 53).

Der Nachweis, daß Halothan dosisabhängig die Oxydation von Hexobarbital und Phenobarbital und die Demethylierung von Aminopyrin hemmt, hatte BURNELL (10) schon erbracht. Diese oben beschriebenen Halothannebenwirkungen auszuschalten gelang JANIÁK im Tierversuch. Er erreichte dies durch die Verwendung von Silymarin, das seiner Meinung nach über einen kompetitiven Hemmungsmechanismus die Leberverstoffwechslung des Halothans vermindert oder sogar ganz verhindert (24, 26). Diese Silymaringabe bewirkt ihrerseits aber keine veränderte Metabolisierung von Aminopyrin und Phenylbutazon (27). Das Ergebnis dieser Arbeit zeigt nun, daß es bei der Einnahme eines Silymarinpräparates nach einer einmaligen Halothannarkose nicht zu einer Verminderung der Aktivitäten von Enzymen kommt, die Arzneimittel metabolisieren. Dies wurde aber in Untersuchungen ohne Silymaringabe festgestellt (10, 17, 23, 29). Damit deckt sich das Ergebnis mit den Befunden aus Tierversuchen, in denen es ebenfalls gelang, den ohne Silymaringabe verlangsamten Antipyrinabbau, mit dem Präparat zu normalisieren (24, 26).

Die zwischen dem praeoperativen Wert und dem Wert 25 Tage post operationem liegenden Wert ergeben folgendes Bild :

Statistisch auffällig ist hier die Tatsache, daß es am 5. Tag postoperativ bei 8 von 10 Patienten zu einem beschleunigten Antipyrinabbau kommt. Dies deckt sich mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen (29) und kann als Enzymstimulierung nach längerer Arzneimittelgabe, wie die Halothaninhalation bei der Narkose, gedeutet werden (40, 41). Im gleichen Sinn trifft dies für die Abbauraten am 15. Tag postoperativ zu, die ebenfalls bei 8 von 10 Patienten über dem Ausgangswert liegen. Diese Enzyminduktion, die zu einem erhöhten Abbau führt, wiesen REICHERT und REMMERT (39) an einer Steigerung der Enzyme, die Hexobarbital oxidieren, nach einer einmaligen Gabe von 80 mg/kg Körpergewicht Phenobarbital, nach.

Ein Vergleich der einzelnen Abbauraten von Antipyrin zwischen den einzelnen Patienten erscheint mir nicht sinnvoll. Hier führen wohl individuelle Faktoren, wie Resorption, Stoffwechsellaage und Ernährung zu einem nicht verwertbaren Ergebnis, da diese Faktoren von uns nicht standartisiert werden konnten.

Ebenso läßt sich kein Zusammenhang zwischen der Narkosedauer und dem Antipyrinabbau herstellen. Die von uns verabreichten dreimal 140 mg eines silydianinfreien Silymarinpräparates pro Tag reichten aus, eine stoffwechselbedingte Giftung des Halothans unserer Meinung nach zu verhindern.

Exakte quantitative Aussagen sind wohl bei einer Untersuchung, die an Menschen durchgeführt wurde, die sich unterschiedlichen Operationen unterzogen sehr schwer zu machen, da Operationstrauma, soziales Verhalten der Patienten, physische und psychische Konstitution des Patienten nicht vergleichbare Faktoren darstellen. Deshalb bleibt die Frage noch offen, welche Bedeutung die absolute Halothanmenge bei der beobachteten Veränderung hat (29) und in wieweit eine Beziehung zwischen Halothandosis und notwendiger Silymarindosis besteht. Eine Frage, die in einer späteren Untersuchung geklärt werden sollte. Die Konsequenzen oder therapeutischen Möglichkeiten, die das Ergebnis dieser Arbeit sind, können folgendermaßen gesehen werden. Es besteht in der prinzipiellen Bedeutung des Ergebnisses ein enger Zusammenhang zu den Untersuchungen BOLTS (5), der auch eine mikrosomale Hemmung als Therapie bei Paracetamolvergiftungen vorschlägt. Durch dieses Vorgehen werden sowohl toxisch wirkende Metaboliten abgefangen, als auch Stoffwechselvorgänge, die zur Bildung schädlich wirksamer Substanzen führen, blockiert.

Durch die Therapie von Patienten, die sich einer Halothannarkose unterziehen müssen, mit einem Silymarinpräparat, läßt sich die stoffwechselbedingte Giftung des Halothans vermeiden. Dies geschieht wahrscheinlich über einen kompetitiven Hemmungsmechanismus, der andere Substanzen unberührt läßt. Damit ist es möglich einer Kumulation und somit Toxizitätssteigerung von Arzneimitteln, deren Verstoffwechselung durch die intrahepatische Halothangiftung verzögert ist, vorzubeugen. Im

gleichen Sinn wäre eine Therapie von Leberschädigungen, die durch die zunehmende Umweltbelastung mit chemischen Substanzen, die selbst oder als Metaboliten toxisch wirken, denkbar. Dies zu untersuchen, soll einer anderen Untersuchung vorbehalten bleiben.

Der Zeitraum, in dem dies möglich ist, muß wahrscheinlich in Abhängigkeit von der absoluten inkorporierten Halothanmenge gesehen werden. Er sollte jedoch mindestens bis zu 30 Tagen nach einer Halothannarkose angesetzt werden, da bis zu diesem Zeitpunkt restliches Halothan im menschlichen Organismus nachgewiesen wurde. Sollte Halothan bei einem Patienten zur Anwendung kommen, ist wahrscheinlich der Funktionszustand der Leber zu überprüfen und bei einem Leberschaden auf ein anderes Narkotikum auszuweichen.

#### 5.1. Schlußfolgerung

Bei Einnahme eines Silymarinpräparates nach einmaliger Halothannarkose bei einem Lebergesunden unterbleibt eine zusätzliche Leberbelastung durch toxische Halothanabbauprodukte. Somit tritt keine Kumulation von Pharmaka und anderen chemischen Substanzen auf, die durch mikrosomale Leberenzyme, verstoffwechselt werden, deren Funktionsfähigkeit durch Halothanabbauprodukte eingeschränkt wird (29).

## 6. ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Arbeit wurde untersucht, inwieweit es gelingt, die Auswirkung einer einmaligen Halothannarkose auf die arzneimittelmetabolisierenden Leberenzyme durch Silymaringabe auszuschalten. Diese Untersuchung wurde notwendig, nachdem von MEISTER (29) festgestellt wurde, daß es 25 Tage nach einmaliger Halothannarkose zu einem signifikanten Abfall des Antipyrinabbaues, der als Indikator für die Leistungsfähigkeit arzneimittelmetabolisierender Leberenzyme verwandt wurde, kam.

Das statistisch signifikante Ergebnis dieser Arbeit ist, daß es bei keinem der mit 3 mal 140 mg Silymarin täglich behandelten Patienten zu einem verminderten Antipyrinabbau kam. Aus diesem Grund kann man von einer nicht negativ beeinflussten Aktivität arzneimittelmetabolisierender Leberenzyme unter Silymaringabe ausgehen. Weitergehend kann man feststellen, daß eine prophylaktische Gabe von Silymarin einer zu befürchtenden Leberzellschädigung nach einmaliger Halothannarkose vorbeugt.

7. LITERATURVERZEICHNIS :

1. ANDREASEN, P.B., RANEK, L. STATLAND, B.E.,  
TYGSTRUP, N. :  
Clearance of Antipyrin-dependence of quantitative  
liver function  
Europ.J.clin.Invest. 4, (1974) 129-134
2. BECKMANN, V., BROHULT, J., REICHARD, H. :  
Elevations of liver enzyme activities in serum  
after halothane, ether and spinal anaesthesias.  
Acta Anaesth.Scand. 10, (1966) 55-63
3. BELFRAGE, S., AHLGREN, I., AXELSON, S. :  
Halothane Hepatitis in an Anaesthesist  
Lancet II (1966), 1466-1467
4. BIEBUYCK, J.F., SAUNDERS, S.J. :  
Multiple Halothane Exposure and Hepatic Bromsulph-  
thalein Clearance.  
Brit.Med.J. 1, (1970), 668-671
5. BOLT, H. :  
Wirkungen und Nebenwirkungen von Analgetika.  
Med.Mo.Pharm. 2, (1978) 41-53
6. BRECKENRIDGE, A., BURK, C.W. :  
Immediate decrease by hydrocortisone of the  
plasma half-life of antipyrin.  
Brit.J.Pharm. 47, (1973), 434-436

7. BREITFELLNER, G., KRENN, J., KUCHER, R., NEUHOLD, R.:  
Leber und Fluothane  
Z.f.Prakt.Anaesth.und Wiederbelebung 3, (1968), 9-46
8. BRODIE, B.B., AXELROD, J., SOBERMAN, R., LEVY, B.B. :  
The estimation of antipyrin in biological materials.  
J.Biol.Chem. 179, (1949), 25-29
9. BOLLES, H., BOLLES, J., KRUMBIEGEL, G., MENNICKE, W.H.,  
NITZ, D. :  
Untersuchungen zur Verstoffwechslung und Ausscheidung  
von Silybin bei Ratten.  
Arzneim.-Forsch. 25, (1975) 902-905
10. BURNELL, R., BROWN, J. :  
The Diphasic Action of Halothane on the Oxidative  
Metabolism of Drugs by the Liver.  
Anaesthesiology 35, (1971), 241-246
11. BURNS, J.J., CONNEY, A.H. :  
Enzyme stimulation and inhibition in the metabolism  
of drugs.  
Proc.Roy.Soc.Med. 58, (1965), 955-960
12. CARNEY, F.M.T., van DYKE, R.A. :  
Halothane Hepatitis: A Critical Review.  
Anaesth.Analg. (Cleveland) 51, (1972), 135-160
13. CASBORBI, H.F., KALHAN, S.B., DAUCHOT, P.J. :  
Toxicität des Divinyläthers und anderer Inhalations-  
narkotika an Mäusen.  
Anaesthesist 23, (1974), 469-471

14. CLAUBERG, G. :  
Untersuchungen über den Einfluß von Inhalations-  
narkose und Operation auf die Leberfunktion  
unter besonderer Berücksichtigung des Halothans.  
Anaesthesist 19, (1970), 317-328, 387-392
15. DAVIS, D.C., SCHROEDER, D.H., GRAM, T.E., REAGAN, R.L.,  
GILETTE, J.R. :  
Comparism of the effects of Halothane and CCl<sub>4</sub> on  
the hepatic drug
16. DAVIS, D.S., THORGEIRSSON, S.S. :  
Individual Differences in the plasma half-lives  
of lipid soluble drugs in man.  
Acta Pharmacol.Toxicol. 29, (1971), 181-190
17. EGER, W. :  
Schädigung der Leber durch Halothan und ihre  
Kompensation durch nekrotope Leberschutzstoffe.  
Arzneimittelforschung 18, (1968), 1441-1443
18. FEISE, G. :  
Gesamtfette und Triglyzeride in der Leber nach  
Narkose mit Halothan, Chloroform und Äther an der  
Ratte.  
Z.ges.Exp.Med. 147, (1968) 190-196
19. HÄNSEL, R., SCHULZ, J., PELTERM A., RIMPLER, H.,  
RIZK, A.F. :  
Zur Struktur des Silybins: Synthese von unsymme-  
trischen substituierten 2,3-trans-Benzdioxanin.  
Tetrahedron Letters 51, (1969), 4417

20. HAHN, G., LEHMANN, H.D., KORTEN, M., UEBEL, H.,  
VOGEL, G. :  
Zur Pharmakologie und Toxikologie von Silymarin  
des antihepatotoxischen Wirkprinzipes aus *Silybum  
marianum* (L.) Gaertn.  
Arzneimittelforschung 18, (1968), 698-704
21. HAMMERL, H., PICHLER, O., STUDLER, M. :  
Über die Objektivierung der Silymarinwirkung bei  
Lebererkrankungen.  
Med.Klinik 36, (1971), 1204-1208
22. HERKEN, H., MAIBAUER, D., NEUBERT :  
Der Einfluß von Äthionin und anderen Lebergiften  
auf Fermentsysteme der Lebermikrosomen.  
Nannyn-Schiedeberg's Arch.exp.Path.Pharmak. 233,  
(1958), 139-150
23. HUFFMAN, D.H., SHOEMAN, D.W., AZARNOFF, D.L. :  
Correlation of the Plasma elimination of antipyrin  
and the appearance of 4-Hydroxy-antipyrin in the  
urine of man.  
Bioch.Pharmacol. 23, (1974), 197-201
24. JANIÁK, B. :  
Die Hemmung der Lebermikrosomenaktivität bei der  
Maus nach einmaliger Halothannarkose und seine  
Beeinflußbarkeit durch Silybin (Silymarin)  
Anaesthesist 23, (1974), 389-393

25. JANIÁK, B., HÁNSEL, R. :  
Phytochemisch-pharmakologische Untersuchungen  
über *Fructus Cardui Mariani*.  
*Planta Med.* 8, (1960), 71
26. JANIÁK, B., KESSLER, B., KUNZ, W., SCHNIEDERS, B. :  
Die Wirkung von Silymarin auf Gehalt und Funktion  
einiger durch Einwirkung von Tetrachlorkohlenstoff  
bzw. Halothan beeinflussten mikrosomalen Leberenzymen.  
*Arzneimittelforschung* 23, (1973), 1322-1326
27. LEBER, H.W., KNAUF, S. :  
Influence of Silymarin on Drug Metabolizing Enzymes  
in Rat and Man.  
*Arzneimittelforschung* 26, (1976), 1603-1605
28. McLEAN, A.E.M. :  
Effects of Halogenated Hydrocarbons on Microsomal  
Cytochrome (p-450).  
*Biochem.J.* 103, (1967), 13p-14p
29. MEISTER, D. :  
Veränderungen der mikrosomalen Aktivität der Leber  
beim Menschen nach einmaliger Halothannarkose.  
*Med.Diss.* 1976
30. MENNICKE, H.E. :  
Zur biologischen Verfügbarkeit und Verstoffwechs-  
lung von Silybin.  
*Dtsch.Apoth.Z.* 33, (1975), 1205-1206

31. MEYER-BURG, J. :  
Klin.Eschr. 50, (1972), 1060
32. MISHIMA, H., KURABAYASKI, M., HIRAI, K. :  
The total Synthesis of Silymarin (Silybin)  
Sankyo Kenkyusho Nempo 23, (1971), 70
33. PELTER, A., HÄNSEL, R. :  
The structure of Silybin (Silybumsubstance E<sub>6</sub>) the  
first Flavolignen.  
Tetrahedron Letters 25, (1968) 2911
34. PICHLMAYR, I. PICHLMAYR, R. :  
Zur Frage der Leberschädigung durch Halothan.  
Anaesthesist 13, (1964) 293-302
35. POSER, G. :  
Erfahrungen mit Silymarin bei der Behandlung  
chronischer Lebererkrankungen.  
Arzneimittelforschung 21, (1971), 1209-1212
36. RAUEN, H.M. :  
Halothan und Leber  
Arzneimittelforschung, 24, Beiheft (1973)
37. RAUEN, H.M., SCHRIEWER, H. :  
Die antihepatotoxische Wirkung von parenteral  
verabreichtem Silymarin bei der Leberschädigung  
der Ratte durch CCl<sub>4</sub>.  
Arzneimittelforschung 23, (1973), 148-149

38. RAUEN, H.M., SCHRIEWER, H. :  
Silymarin bei experimentellen Leberschädigungen  
der Ratte durch Tetrachlorkohlenstoff, D-Galakto-  
samin und Allylalkohol.  
Arzneimittelforschung 21, (1971) 1194-1200
39. REHDER, K., FORBES, J., ALTER, H., HESSLER, O.,  
STIER, A. :  
Halothane Biotransformation in Man: A Quantitative  
Study.  
Anaesthesiology 28, (1967), 711-715
40. REICHERT, R., REMMER, H. :  
Die Induktion mikrosomaler Cytochrome durch  
Pharmaka.  
Nauyn-Schmiedeberg's Arch.exp.Path. 247, (1964),  
374
41. REMMER, H., SIEGERT, M. :  
Beschleunigter Arzneimittelabbau durch Enzyminduk-  
tion beim Hund nach Behandlung mit Phenobarbital.  
Nauyn-Schmiedeberg's Arch.exp.Path. 247, (1964),  
522-543
42. RITTMAYER, P., SCHILLING, K. :  
Befunde nach isolierter Perfusion der Leber mit  
Halothan.  
Anaesthesist 15, (1966), 157-160
43. SCHILDER, M. :  
Silymarin in der klinischen Prüfung.  
Therapiewoche 20, (1970) 3446

44. SCHMID, M. :  
Zur Frage der sogenannten Halothanhepatitis.  
Schweiz.Med.Wschr. 96, (1966), 893-895
45. SCHMID, R. :  
Vortrag 6.1.72 in Frankfurt/Main  
Tagung der Dt.Gesellschaft für Verdauungs- und  
Stoffwechselkrankheiten.
46. SCHÖNTUBE, E., SCHÖNTUBE, M. :  
Halothane-Syndrome  
Anaesthesist 22, (1973), 329-333
47. SCHRIEWER, H. :  
Multivariate Analyse der chronischen Leberschädi-  
gung der Ratte durch  $\text{CCl}_4$  und die Wirkung des  
Silymarins.  
Arzneimittelforschung 23, (1973), 149-155
48. SHARPSTONE, P., MEDLEY, D.R.K., WILLIAMS, R. :  
Halothane Hepatitis-A Precentable Disease.  
Brit.Med.J. 1, (1971), 448-450
49. SHOROW, I.S., SHDANOW, G.G. :  
Narkose und Leberbelastung. Histochemische Tier-  
versuche.  
Münch.Med.Wschr. 111, (1969), 1574-1579
50. SOBERMAN, R., BRODIE, B.B., LEVY, B.B., AXELROD, J. :  
The Use of Antipyrin in the Measzrement of Total  
Body-Water in Man.  
J.Biol.Chem. 179, (1949), 31-42

51. STIER, A. :  
Der Stoffwechsel des Halothans und seine pharmakologisch-toxikologische Bedeutung.  
Habilitationsschrift Würzburg (1965) 1-79
52. SUBCOMMITTEE ON THE NATIONAL HALOTHANE STUDY OF THE  
COMMITTEE ON ANESTHESIA, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE  
- NATIONAL RESEARCH COUNCIL :  
Summary of the National Study.  
Possible Association Between Halothane Anesthesia  
and Postoperative Hepatic Necrosis.  
J.Amer.Med.Ass. 197, (1966), 775-788
53. van DYKE, R.A., CHENOWETH, M.B. :  
Metabolism of Volatile Anesthetics.  
Anesthesiology 26, (1965), 348-357
54. van DYKE, R.A. :  
Enzymatic Dechlorination of Certain Chlorinated  
Compounds.  
Toxicol.Appl.Pharmacol. 7, (1965), 501-502
55. VESSEL, E.S., PASSANANTI, G.T. :  
Inhibition of Drug Metabolism in Man.  
Drug Metabol.Disp. 1, (1973), 402-410
56. VOGEL, G., TROST, W., BRAATZ, R., ODENTHAL, K.P. :  
Untersuchungen zu Pharmakodynamik, Angriffspunkt  
und Wirkungsmechanismus von Silymarin, dem antihe-  
patotoxischen Prinzip aus Silybum marianum  
(L.) Gaertneri.  
Arzneimittelforschung 25, (1975) 179-188

57. WILCOXON, F., WILCOX, R.A. :

Some rapid Approximate Statistical Procedures  
Lederle Laboratories, Advision of American Cynamid  
Company Pearl River N.Y. (1964), 11-12

58. WILHELM, H., HAASE, W. :

Vergleichende Untersuchungen von Behandlungsergeb-  
nissen bei Patienten mit akuter Hepatitis.  
Therapiewoche 37, (1971), 3278-3285

VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN

- Abb. 1 - 20    Antipyrinabbau im Plasma der Patienten  
                 vor und nach Halothannarkose.
- Tab.21 - 22    Tabellen zur Auswertung nach dem FRIEDMANN  
                 Test.
- Tab. 23        Tabelle der einzelnen Antipyrinhalbwertszeiten  
                 prae- und postoperationem.
- Abb. 24        Mittelwerte der Antipyrinhalbwertszeiten bei  
                 Silymaringabe gegen die Zeit.
- Abb. 25        Mittelwerte der Antipyrinhalbwertszeiten ohne  
                 Silymaringabe gegen die Zeit.
- Abb.26 - 35    Verlauf der einzelnen Halbwertszeiten während  
                 der Untersuchungsdauer.
- Tab. 36        Auszug aus dem Narkoseprotokoll der  
                 Patienten.

## 8. LEBENS LAUF

Am 7. Januar 1953 wurde ich als Sohn des Zahntechnikers Walter Ladwein und seiner Ehefrau Elfriede, geb. Baron, in Cochem an der Mosel geboren.

Von 1959 bis 1964 besuchte ich die Volksschule in Cochem; das Abitur bestand ich 1972 auf dem Staatlichen Martin-von-Cochem Gymnasium.

Nach dreieinhalbmonatiger Dienstzeit bei der Bundeswehr begann ich im Wintersemester 1972 das Studium der Zahnmedizin an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz. Dieses schloß ich nach bestandenem Vorphysikum 1973 und Physikum 1975, 1977 mit dem zahnmedizinischen Staatsexamen erfolgreich ab.

Seit Dezember 1977 arbeite ich als wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Poliklinik für Zahnerhaltungskunde und Parodontologie, der Klinik und Poliklinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten Mainz.







